

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

667

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Paul CHAUCHARD

Né le 14 Juin 1912, à PARIS (Seine)

Les Mécanismes
de la
Régulation Nerveuse
des Organes Végétatifs

Président : M. TIFFENEAU, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

200

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Paul CHAUCHARD

Né le 14 Juin 1912, à PARIS (Seine)

Les Mécanismes
de la
Régulation Nerveuse
des Organes Végétatifs

Président : M. TIFFENEAU, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

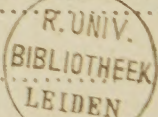
1939

I. — Professeurs

Anatomie	
Physiologie	
Physique médicale	
Chimie médicale	
Bactériologie	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie médicale et générale	
Pathologie médicale	
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Clinique de neuro-chirurgie	
Clinique cardiologie	
Assistance médico-sociale	

MM.
ROUVIERE.
LEON BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ADRAMI.
MONDOR.
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD
LAIGNEL-
LAVASTINE
FIESSINGER.
CHIRAY.
LOEPER.
CARNOT.
Marcel LABBE
CLERC.
LEREBOUILLET
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
CHEVASSU.
LEVY-SOLAL
COUVELAIRE.
JEANNIN.
MOQUOT.
OMBREDANNE
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL
VILLARET.
TROISIER
MATHIEU.
Clovis VINCENT
LAUBRY.
N...
HAZARD.
HOVELACQUE
MULON.
OLIVIER.
SANNIE.
VERNE.

Professeurs sans chaire



II. — Agrégés en exercice

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD EL.	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.).	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
CHEVALIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique
FUNCK	
PRENTANO	Pathologie chirurgicale
FEY	Urologie.
GAILLARD	Parasitologie
GASTINEI	Bactériologie

MM.	
DE GAUDART	Pathologie chirurgicale
D'ALLAINES	Physiologie.
GAYET	Pathologie médicale.
DE GENNES	Histologie.
GIROUD	Pathologie médicale.
HAGUENAU	Oto-rhino-laryngologie
HALPHEN	Anatomie pathologique
HUGUENIN	Hygiène.
JOANNON	Obstétrique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Pathologie médicale
LAROCHE Guy.	Parasitologie
LAVIER	Pathologie médicale.
LEICNG	

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT	

DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM

PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY	
BERT	Physiologie.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
NEVEU	
LEMAIRE ..	Parasitologie.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
BRULE	
CHAB J ()	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VAL	
LERY-RADOT..	
SEZARY	

MM

BASSET ..	} Clinique chirurgicale
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE ..	} Clinique obstétricale
METZGER ...	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE DOYEN TIFFENEAU
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS LAPICQUE
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

A MES PARENTS

LES DOCTEURS A. ET B. CHAUCHARD
Directeurs à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

A MA FEMME

Ma dévouée collaboratrice.

A MA FILLE

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAÎTRES DES STAGES HOSPITALIERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN

Membres de l'Académie de Médecine

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HOVELACQUE

En souvenir des heures fructueuses
passées dans son laboratoire sous
sa direction.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

GAYET,
JUSTIN-BESANÇON,
MOLLARET.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTRELET
Directeur à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

A MONSIEUR LE DOCTEUR AZERAD
Médecin des Hôpitaux

Les mécanismes de la régulation nerveuse des organes végétatifs

INTRODUCTION

Le problème de la régulation nerveuse des effecteurs de la vie de nutrition (muscles lisses et glandes), l'étude du déterminisme des processus d'excitation et d'inhibition dans le domaine de la vie végétative, est assurément fort complexe. Il s'agit, en effet, d'organes « qui semblent posséder une véritable autorégulation, ont un tonus propre et sont doués d'une activité rythmique, en dehors de l'influence des centres médullo-encéphaliques ou des centres ganglionnaires, ou des ganglions situés en dehors d'eux, sur les voies des nerfs végétatifs ». L'influence qu'exercent sur eux les nerfs réside en général dans la possibilité de modifier l'activité propre de l'organe soit dans un sens positif (activation), soit dans un sens négatif (inhibition), et chaque organe reçoit habituellement une double innervation antagoniste, un des nerfs étant activateur et l'autre inhibiteur. Enfin, comme l'a fait remarquer L. LAPICQUE, il n'existe pas un rapport étroit entre les terminaisons nerveuses et les cellules effectrices, analogue à l'articulation synaptique ou à la jonction neuromusculaire, mais chaque fibre nerveuse se termine en quelque sorte à distance d'un petit groupe de cellules soumises à son influence.

L'action des nerfs doit donc s'exercer de façon très différente de ce qu'on observe dans le système nerveux de la vie de relation ou dans les ganglions autonomes.

Si, depuis quelques années, nos connaissances en cette matière ont notablement progressé ; si l'on sait aujourd'hui que les nerfs agissent par l'intermédiaire de substances, de médiateurs chimiques doués du pouvoir de modifier, suivant deux directions opposées, l'activité fonctionnelle des cellu-

tes de l'organe effecteur, nous ne connaissons pas encore beaucoup les mécanismes intimes des phénomènes. En ce qui concerne l'action des médiateurs sur l'organe d'aboutissement, « nos connaissances à ce propos, écrit BACQ, sont singulièrement pauvres... Il faut avoir le courage de dire qu'on ignore presque tout de leur mode d'action sur les tissus ».

Or, il est une méthode, l'appréciation de l'excitabilité par la chronaximétrie de L. LAPICQUE, qui a fourni déjà de nombreux renseignements pour l'étude de la transmission nerveuse. Cette méthode vient encore de nous permettre d'éclaircir un peu le problème si discuté de la transmission ganglionnaire. Il est possible d'étudier ainsi les appareils neuro-effecteurs de la vie de nutrition et les résultats obtenus (L. et M. LAPICQUE, A. et B. CHAUCHARD principalement) ont déjà conduit à des résultats intéressants).

Mais une étude systématique de l'excitabilité des divers systèmes et de leur modification, sous l'effet des poisons les plus caractéristiques, restait à entreprendre. Nous nous sommes consacré à cette étude et l'interprétation de nos expériences à la lumière des faits mis en évidence par la théorie de la médiation chimique, nous a fourni des résultats intéressants sur le mécanisme de la transmission nerveuse dans le cas des effecteurs de la vie de nutrition.

Aucun exposé d'ensemble comprenant tous nos résultats n'avait encore été publié ; seul un résumé succinct de nos conceptions avait été formulé dans notre précédent ouvrage. Nous aborderons ici ces questions avec le développement voulu.

Tout d'abord, dans une première partie, nous rappellerons l'état actuel du problème : localisation et mode d'action des agents pharmacologiques, existence d'intermédiaires chimiques, excitabilité itérative — en insistant spécialement sur les faits définitivement acquis. La seconde partie sera consacrée à l'exposé de nos résultats expérimentaux (intestin, glande salivaire, cœur et autres organes). Enfin nous discuterons ces résultats et nous montrerons leur importance dans une troisième partie.

Ce travail embrasse certaines des recherches que j'ai effectuées depuis 1934 au Laboratoire de Physiologie de la Sorbonne, soit seul, soit en collaboration avec A. et B. CHAU-

CHARD ou avec J. CHAUCHARD. Je tiens à redire ici tout ce que je dois, d'une part, à mon Maître, M. le Professeur L. LAPICQUE, qui m'a accueilli auprès de lui depuis 1922 et n'a cessé de s'intéresser à mon travail, — d'autre part à mes parents les Docteurs A. et B. CHAUCHARD, grâce auxquels m'a été possible cette fréquentation précoce des Laboratoires qui m'a voué à la recherche scientifique ; pionniers de l'excitabilité itérative à la suite de L. LAPICQUE, ils m'ont fait profiter de leur expérience et souvent de leur aide matérielle.

Présentant cet ouvrage comme Thèse de Doctorat en Médecine, je tiens à remercier ici tous les Maîtres qui m'ont fait profiter de leur enseignement tant à la Faculté que dans les stages hospitaliers. Mes fonctions et mes recherches m'ont éloigné de la voie des concours, mais je veux dire ici à quel point les études médicales, même dans leur aspect le plus pratique, ont été nécessaires à ma formation scientifique. C'est en effet la Médecine qui permet d'acquérir cet état d'esprit du Physiologiste si admirablement décrit par Cl. BERNARD : « Il est très vrai que la vie n'introduit absolument aucune différence dans la méthode scientifique expérimentale qui doit être appliquée à l'étude des phénomènes physiologiques, et que, sous ce rapport, les sciences physiologiques et les sciences physico-chimiques reposent exactement sur les mêmes principes d'investigation. Mais cependant il faut reconnaître que le déterminisme dans les phénomènes de la vie est non seulement un déterminisme très complexe, mais que c'est en même temps un déterminisme qui est harmoniquement hiérarchisé... le physiologiste et le médecin ne doivent donc jamais oublier que l'être vivant forme un organisme et une individualité. Le physiologiste doit tenir compte de l'harmonie de cet ensemble, en même temps qu'il cherche à pénétrer dans son intérieur pour comprendre le mécanisme de chacune de ses parties... Il faut donc bien savoir que, si l'on décompose l'organisme vivant, en isolant ses diverses parties, ce n'est que pour la facilité de l'analyse expérimentale ; et non point pour les concevoir séparément. En effet, quand on veut donner à une propriété physiologique sa valeur et sa véritable signification, il faut toujours la rapporter à l'ensemble et ne tirer de conclusion définitive que relativement à ses effets dans cet ensemble ».

Que M. le Doyen TIFFENEAU, qui, après m'avoir depuis longtemps prodigué les marques de son intérêt, m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, trouve ici l'expression de ma vive reconnaissance.

PREMIÈRE PARTIE

Conceptions actuelles

CHAPITRE PREMIER

LES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES ET LEUR INTERPRETATION

Il n'est aucun point de la Physiologie où l'emploi des agents pharmacologiques ait été plus utilisé et ait apporté plus de résultats intéressants que dans le domaine de la vie de nutrition. Il existe en effet un parallélisme ou un antagonisme curieux entre l'action de certains groupes de corps et celles des nerfs sympathiques ou parasympathiques ; c'est ce qui, après des interprétations inexactes, a fini par conduire à une meilleure compréhension de la régulation nerveuse des effecteurs autonomes.

1. — HISTORIQUE.

C'est que la notion d'un système nerveux involontaire comprenant le sympathique et le parasympathique ne résulte pas de simples constatations anatomiques ; si le système sympathique a depuis longtemps été décrit, les divers nerfs parasympathiques n'ont été groupés qu'assez récemment et pour des raisons purement physiologiques.

Avant le xix^e siècle, on n'avait que des idées très vagues sur l'influence que le système nerveux pouvait exercer sur les organes végétatifs (WILLIS, WINSLOW notamment). Cependant cette influence était déjà reconnue, et nous ne pouvons que rappeler ici les expériences de POURFOUR DU PETIT sur le sympathique oculaire (1727), les conceptions de BORDEU (1752) sur la sécrétion glandulaire, de HALLER (1744) et de SENAC (1777) sur les nerfs vasculaires.

C'est BICHAT qui le premier (1801) a eu le mérite de distinguer entre le système nerveux de relation (vie *animale*) et le système nerveux végétatif (vie *organique*). Il indique nettement que ces deux systèmes ont un rôle différent. Mais en ce qui concerne le dernier, si nous connaissons « les usages qu'il ne remplit pas, nous ignorons ceux auxquels il est réellement destiné ».

Pendant la plus grande partie du XIX^e siècle, on découvrit successivement les effets des différents nerfs de la vie végétative : découvertes les plus marquantes, celle des fibres cardioinhibitrices (frères WEBER, 1845), celles des fibres cardioaccélératrices (E. et M. CYON, 1868) — la démonstration de nerfs vasoconstricteurs et vasodilatateurs par Cl. BERNARD (1851-58), celle des nerfs sécrétoires (LUDWIG, 1851).

Après cette phase purement expérimentale, on pouvait s'essayer à faire la synthèse, la systématisation des résultats obtenus. Ce fut l'œuvre des vingt dernières années du XIX^e siècle et du début de ce siècle. A cette importante tâche, sont attachés les noms de DASTRE et MORAT, de FRANÇOIS-FRANCK, de GASKELL, surtout de LANGLEY.

C'est de cette époque que date la conception actuelle de la double innervation antagoniste à laquelle sont de façon générale soumis les organes végétatifs : il existe des nerfs *excitateurs* ou *accélérateurs* d'une part, dont l'action se rapproche de celle des nerfs moteurs ; des nerfs *frénateurs* ou *inhibiteurs* de l'autre, dont l'action est d'interprétation plus difficile. Toujours l'un de ces nerfs est de nature *sympathique*, l'autre émane de l'axe encéphalorachidien dans sa partie craniale ou dans sa région sacrée, c'est un nerf *parasympathique*. Mais, suivant l'organe considéré c'est tantôt le sympathique, tantôt le parasympathique qui est exciteur.

De ce fait curieux, il n'a pas encore été possible de trouver une explication satisfaisante : rappelons simplement que CANNON a pu indiquer que tout se passait comme si le parasympathique crânien agissait dans le sens de « constitution de réserves et préparation de l'organisme pour les périodes de besoin et de détresse », le parasympathique pelvien présidant, lui, aux évacuations de l'organisme.

Parallèlement à l'édification de cette physiologie du système nerveux involontaire et contribuant fortement à sa construction, s'édifiait toute une pharmacologie de ce sys-

tème nerveux. De nombreuses constatations expérimentales, dont les premières remontent à BEZOLDT (1867) et SCHMIEDEBERG (1869), montraient que certains poisons végétaux avaient le pouvoir de paralyser l'action de certains nerfs autonomes, d'autres au contraire provoquant des effets tout à fait semblables à ceux de l'excitation de ces mêmes nerfs. Tous les nerfs qui constituent ce que nous appelons le parasympathique sont paralysés par l'atropine, c'est-à-dire que, sous l'action de cette substance, leur excitation devient inefficace. Au contraire muscarine ou pilocarpine agissent comme les nerfs parasympathiques. Ce curieux rapport entre effets physiologiques d'origine nerveuse et effets pharmacodynamiques, d'autant plus étonnant qu'il se poursuivait de façon générale dans l'organisme, la pilocarpine comme le pneumogastrique accélérant l'intestin et inhibant le cœur, demandait à recevoir une explication satisfaisante.

2. — SIEGE D'ACTION DES SUBSTANCES.

Cette explication parut tout d'abord très simple ; on admit que l'atropine était un poison des fibres nerveuses parasympathiques. Comme elle s'opposait également aux effets de la muscarine ou de la pilocarpine et à ceux du nerf, on considéra que ces derniers corps étaient des excitants de ces mêmes fibres nerveuses. Par la suite, cette explication fut étendue à l'adrénaline dont les effets identiques à ceux de l'excitation sympathique furent attribués à un effet excitant sur les fibres nerveuses.

C'était là une hypothèse vraisemblable, mais elle demandait à être vérifiée par l'expérience. Or, jamais on ne put démontrer cette action nerveuse, ce fut au contraire un effet périphérique, portant sur l'organe d'aboutissement, qui fut pleinement démontré à diverses reprises et par plusieurs méthodes. Malgré tout, la théorie devint classique et elle le resta jusqu'à ces toutes dernières années. L. LAPICQUE pouvait encore écrire en 1934 : « Cette conception, démontrée fausse, aussitôt que formulée, a été abandonnée par ses auteurs mêmes, et pourtant, devenue classique, on ne sait comment, elle l'est restée et continue à inspirer le langage, les raisonnements des pharmacologues. »

C'est que cette théorie paraissait très séduisante, très explicative ; elle ne faisait, en réalité, que déplacer la difficulté : « Les pharmacologues, en admettant que les substances en question agissaient par l'intermédiaire des nerfs, se déchargeaient de la partie difficile du problème sur les physiologistes », auxquels incombait l'explication des actions activatrices et inhibitrices.

Il semblait d'ailleurs difficile, étant donné ce qui se passe dans la vie de relation, d'admettre qu'un neurone puisse exercer une influence inhibitrice sur un élément effecteur, par exemple une fibre musculaire lisse. Aussi considérait-on, sans l'expliquer davantage, le siège de l'inhibition comme situé dans les ganglions, où elle résulterait d'interaction entre deux neuromes successifs.

Mais une première difficulté surgissait : les actions pharmacologiques excitatrices ou inhibitrices se manifestent aussi bien sur l'organe isolé, cœur ou intestin, après suppression par conséquent des nerfs extrinsèques.

C'est que dans ce cas, le siège d'action serait sur les terminaisons nerveuses intramurales de l'organe d'aboutissement ou sur les cellules nerveuses de cette paroi.

On prit l'habitude de considérer les divers types de poisons comme des excitants ou des paralysants des terminaisons nerveuses sympathiques ou parasympathiques. Ces groupes de toxiques s'opposaient à d'autres agents qui, eux, étaient considérés comme agissant directement sur les cellules effectrices (par exemple : nitrites, sels de Ba^{++} sur les fibres lisses). Ils s'opposaient également à des agents dits *ganglionnaires*, excitants ou dépresseurs des cellules ganglionnaires sympathiques ou parasympathiques.

Or, une telle classification, si schématique qu'elle soit, ne correspondait pas à la réalité. Elle était d'abord en opposition avec la théorie neuronique : un neurone est dans son entier une cellule unique, et on ne saurait admettre qu'un agent pharmacologique puisse n'en exciter ou n'en paralyser électivement qu'une partie, s'il peut parvenir de façon équivalente au contact du neurone entier.

En ce qui concerne les agents dits ganglionnaires, nos expériences personnelles nous ont montré qu'il s'agissait de corps dont l'action portait de façon plus ou moins élective

sur l'ensemble, non du neurone ganglionnaire, mais du neurone préganglionnaire.

Quant aux prétendus modificateurs des terminaisons nerveuses, leur action est périphérique. Quatre ordres de faits expérimentaux l'ont démontré pleinement.

1° Les actions pharmacologiques précédentes subsistent toutes après dégénérescence des nerfs extrinsèques. Dès 1898, LEWANDOWSKI constata ce phénomène pour l'action mydriatique de l'adrénaline. LANGLEY vérifia et étendit par la suite ces résultats, qui furent également confirmés dans le cas des vaisseaux par DIXON et BRODIE.

2° Si les prétendus excitants du nerf ont bien ce mode d'action, lorsque l'atropine a paralysé leurs effets, l'excitation du nerf devrait être également inefficace. Or l'atropine peut supprimer les effets de la muscarine ou de la pilocarpine sur l'intestin (BAYLISS et STARLING), le rétracteur du pénis (DE ZILVA) ou la vessie (LANGLEY), sans paralyser les effets du nerf parasympathique. C'est un effet très analogue qui fut obtenu ces dernières années avec divers sympatholytiques qui suppriment plus aisément l'action de l'adrénaline que celle de l'excitation sympathique.

3° Quand on eut les moyens de mesurer l'excitabilité de façon quantitative et précise, grâce à la chronaximétrie, on s'aperçut que les corps précédents modifiaient l'excitabilité des fibres musculaires lisses dans des sens divers (recherches de L. et M. LAPICQUE et de leurs collaborateurs, notamment C. VEIL sur le cœur, l'intestin, les muscles des vaisseaux, recherches de H. FRÉDÉRICQ sur le cœur, de FLORKIN sur l'intestin, etc...). Mieux, les recherches de A. et B. CHAUCHARD montrèrent que sous l'action de l'atropine l'excitabilité des fibres sécrétoires de la corde du tympan ou cardio-inhibitrices du pneumogastrique reste inchangée ; la paralysie du nerf est d'origine périphérique, sous la dépendance d'une variation d'excitabilité dans les éléments effecteurs.

4° Enfin les expériences de O. LOEWI, qui démontrèrent l'existence d'un médiateur chimique de l'action du nerf, ont permis également de montrer que l'action de l'atropine est périphérique, puisque celle-ci n'empêche pas la libération du médiateur, rendant simplement le cœur insensible à celui-ci.

De tous ces faits, il résulte donc nettement aujourd'hui

que excitants et paralysants des nerfs de la vie végétative sont en réalité des excitants et des paralysants des organes innervés par ces nerfs. Pour les nommer, le mieux est d'employer les termes caractéristiques de DALE qui expriment le parallélisme ou l'antagonisme d'action entre nerfs et substances, sans rien préjuger de leur mode d'action : *parasympathomimétiques*, la muscarine, la pilocarpine ; *parasympatholytiques*, l'atropine ; *sympathomimétiques*, l'adrénaline ; *sympatholytiques*, l'yohimbine, etc...

C'était déjà la conclusion à laquelle était parvenue LANGLEY au début de ce siècle ; dans le domaine de la vie de nutrition, comme dans celui de la vie de relation, ses expériences lui avaient fait rejeter rigoureusement toute explication faisant intervenir les terminations nerveuses. L'action dans tous les cas portait sur l'« *end-apparatus* », c'est-à-dire la cellule effectrice.

Mais DIXON et BRODIE, puis ELLIOTT, ANDERSON pour interpréter les expériences de dégénérescence, sans rejeter tout à fait l'ancienne théorie, avaient admis l'existence d'une « entité spéciale », d'une formation particulière interposée entre le nerf et le muscle et douée d'une susceptibilité pharmacologique particulière, la « *jonction myo-neurale* ». C'était là une hypothèse analogue à celle qui était proposée pour expliquer la curarisation du muscle strié, l'empoisonnement de la « plaque motrice » interposée entre nerf et muscle. De même que L. LAPICQUE a pu faire justice de cette conception pour le muscle strié, LANGLEY a démontré l'inexistence de la prétendue jonction myoneurale.

3. — GLIOCINESE ET GLIOSCLERIE.

Il restait à expliquer le mécanisme de ces actions pharmacologiques portant sur la cellule effectrice. LANGLEY a pensé que le protoplasma de cette cellule contenait des substances chimiques (*substances réceptives*) susceptibles de s'unir avec le poison. « J'estime qu'il y a combinaison chimique entre le poison et un constituant de la cellule, la substance réceptrice. Etant donné cette théorie de la combinaison chimique, il semble nécessaire d'admettre qu'il y a deux grandes classes

de substances réceptrices : celles qui provoquent la contraction et celles qui provoquent l'inhibition... A titre de pure hypothèse, j'ai supposé, par analogie avec la théorie d'Ehrlich, que la substance réceptrice est une chaîne latérale de la molécule de la substance cellulaire générale ».

Si cette conception nous donne une idée des phénomènes d'un point de vue chimique, on peut actuellement de façon physique, envisager les modifications cellulaires qui résultent de l'action du poison.

En effet, nous avons vu que les poisons du système autonome modifient la chronaxie des muscles lisses ; pour L. LAPICQUE, cette modification de chronaxie est le signe d'une modification protoplasmique profonde. L. et M. LAPICQUE ont en effet montré, seuls ou avec divers collaborateurs, notamment M. NATTAN-LARRIER, qu'il y avait un rapport entre les modifications de la chronaxie du muscle strié et les variations de sa perméabilité : les poisons augmentateurs de la chronaxie musculaire diminuent la perméabilité cellulaire, l'hydrophilie ; les poisons diminueurs de la chronaxie musculaire augmentent la perméabilité. En même temps, la diminution de chronaxie s'accompagne d'un état d'excitation ou confinant à l'excitation ; ou bien le muscle entre en activité automatique, ou bien il y a une hyperexcitabilité ; à l'augmentation de chronaxie correspond au contraire un arrêt de l'activité spontanée et une hypoexcitabilité ».

« Cette notion acquise par l'étude du muscle strié peut être généralisée ; les cellules pigmentaires des écailles de poisson permettent à la fois de mesurer leur chronaxie et d'observer directement l'état de leur protoplasma ; les mêmes poisons qui agissent sur les muscles striés modifient les chronaxies de ces éléments dans le même sens, et on voit le protoplasma devenir plus fluide, plus mobile quand la chronaxie est diminuée, plus inerte quand la chronaxie est augmentée » (BEAUVALLÉ, 1934).

Les poisons peuvent donc se répartir en deux types opposés : ceux qui accroissent l'activité protoplasmique, c'est-à-dire mobilisent le gliode, provoquent la *gliocinèse* [du mot gliode qui désigne la structure du protoplasma (BOTTAZZI)] et ceux qui réduisent cette activité, durcissent le gliode, provoquant la *gliosclérie* (L. LAPICQUE, 1934).

L'activation des effecteurs de la vie de nutrition par cer-

tains agents pharmacologiques serait une *action gliocinétique*, leur inhibition par d'autres agents une *action gliosclérique*.

S'il en est ainsi, et si diminution de chronaxie traduit bien toujours l'activation protoplasmique, sur tout organe, tout agent excitant devrait provoquer une diminution de chronaxie et tout agent inhibiteur une augmentation de cette constante de temps. Dans le cas de l'intestin, les poisons excitants du péristaltisme augmentent le tonus et diminuent la chronaxie ; les poisons calmant le péristaltisme, diminuent le tonus et augmentent la chronaxie (FLORKIN). L'adrénaline qui contracte les vaisseaux diminue leur chronaxie (L. et M. LAPICQUE) ; cette même substance a le même effet sur la chronaxie de la rate qu'elle contracte (ANGELESCO et A. et B. CHAUCHARD).

« Pour les glandes, en tout cas, écrit L. LAPICQUE, sans fournir le détail du mécanisme, la notion de gliocinèse, de mobilité et de perméabilité accrue dans le protoplasma glandulaire, se concilie fort bien avec l'apparition d'une sécrétion comme la notion de gliosclérie, avec une difficulté, un empêchement de ce phénomène. »

Le cas du cœur est plus délicat, car ici les agents inhibiteurs usuels : pilocarpine, acétylcholine diminuent la chronaxie. Mais comme l'a constaté H. FRÉDÉRICQ, il n'y a pas ici un parallélisme absolu entre les modifications du rythme cardiaque et la chronaxie : un autre ralentisseur tel que la quinidine augmente la chronaxie, et il existe également des cas où à la diminution de chronaxie correspond une accélération cardiaque.

Une autre difficulté est signalée par L. LAPICQUE : sur le muscle strié, l'antagonisme entre parasympathomimétiques et atropine se retrouve et s'explique puisque cette dernière est comme le curare un agent gliosclérique tandis que les premiers sont des gliocinétiques, diminuent, tout au moins dans une première phase, la chronaxie.

« Mais, écrivait L. LAPICQUE, pour les poisons sympathicomimétiques, ces notions paraissent en défaut. L'adrénaline diminue la chronaxie, et effectivement sur le muscle strié, elle est antagoniste du curare ; partant de ce point de vue, on s'attendrait donc à la trouver synergique et non antagoniste des parasympathomimétiques. Il y a là quelque chose

qui m'échappe complètement. D'ailleurs les sympathicolytiques, yohimbine, ergotine... déterminent aussi des réductions de chronaxie. »

C'est que, comme le fait remarquer L. LAPICQUE, le muscle strié est « bien particulier » et que « nous avons trop tendance à le considérer comme muscle type, quand il est l'aboutissant extrême, réalisé dans un seul embranchement, d'une longue évolution organique et fonctionnelle ». Il semble qu'une même substance puisse exercer des effets différents sur les divers muscles : ainsi l'adrénaline qui augmente la chronaxie intestinale diminue la chronaxie de la rate. Ceci serait en rapport vraisemblablement avec des constitutions chimiques différentes de la cellule, ce qui nous ramène aux substances réceptives de LANGLEY. Une même cellule, par exemple la fibre utérine, peut même changer suivant l'état physiologique.

L. LAPICQUE pense que, parmi les éléments du gliode aptes à jouer le rôle de substances réceptives, il faut réserver une large place aux lipoides de constitution. « Bien entendu les protides du gliode, avec la complication de leur structure chimique, sont susceptibles de contracter des combinaisons variées et d'éprouver des modifications diverses ; pour traduire la pensée de LANGLEY, mieux que les propres expressions de cet auteur, il faudrait dire qu'ils sont, non une substance réceptive, mais le support de réceptivités multiples ».

Enfin, il ne faut pas oublier que « le gliode, édifice très complexe d'après la chimie, et très instable d'après la physiologie, peut, théoriquement, être troublé de bien des manières ».

4. — POLARISATION.

Mais il est possible de constater d'autres modifications des cellules effectrices sous l'effet des agents pharmacodynamiques excitateurs ou inhibiteurs. MONNIER et ses collaborateurs, principalement DUBUISSON et BACQ, ont étudié de façon approfondie les variations du potentiel de démarcation des muscles lisses qui se produisent dans ces circonstances. Ces

variations avaient été déjà signalées et GASKELL avait insisté sur leur importance principalement dans le cas du cœur. « On retrouve sur le muscle lisse du chat (membrane nictitante, utérus, vessie, canal déférent) le fait commun à tous les tissus : la réponse à toute excitation, c'est-à-dire dans ce cas, toute augmentation de tonus musculaire, quel que soit l'excitant qui la provoque, s'accompagne d'une diminution importante du potentiel de démarcation (ou polarisation). Ces muscles permettent aisément la mise en évidence du phénomène inverse : toute inhibition s'accompagne d'une augmentation de polarisation ». Il est particulièrement intéressant de signaler que « tout comme les réactions mécaniques, les modifications du potentiel de démarcation se font dans l'utérus non gravide, selon un sens opposé à celui qui s'observe dans l'utérus gravide ».

Dans le cas du cœur, les parasymphomimétiques augmentent la polarisation et diminuent le tonus diastolique, tandis que les sympathomimétiques ont un effet opposé.

Quelle est la signification de ces changements de polarisation ? Comme « les variations du potentiel précèdent, en général, les phénomènes mécaniques », on peut formuler l'hypothèse que « les modifications de polarisation sont la cause et non les conséquences des variations de tonus musculaire ».

Pour MONNIER, l'inhibition résulterait donc d'une augmentation de la polarisation cellulaire, et l'excitation d'une diminution de cette polarisation.

Les variations de chronaxie ne seraient que le reflet, la conséquence de ces changements de polarisation, — les décalages de la loi d'excitabilité en fonction du temps, conséquences du changement de polarisation, entraîneraient une variation de chronaxie, ne correspondant à aucune variation réelle de la constante du temps. Il en serait ici comme dans le cas des phénomènes de subordination (action des centres nerveux sur les nerfs périphériques) qui sont aussi sous la dépendance de variations de la polarisation (MONNIER et JASPER).

Une très sérieuse difficulté se rencontre contre cette interprétation : dans le cas du cœur comme sur le nerf soumis à la subordination, c'est bien, comme le veut la conception de MONNIER, à l'augmentation de polarisation que répond la

diminution de chronaxie. Mais sur la plupart des muscles lisses ce sont les diminueurs de polarisation qui diminuent la chronaxie.

Dans ce cas, l'excitation cellulaire correspond à la fois à une diminution de chronaxie, selon la théorie de LAPICQUE, et à une diminution de polarisation, selon la théorie de MONNIER. Mais, pour le cœur ou le nerf soumis à la subordination, l'excitation se traduirait toujours par une diminution de polarisation, liée, cette fois, à une augmentation de chronaxie.

Pour interpréter cette différence, MONNIER considère que les agents pharmacologiques peuvent agir de façon diverse.

« Il semble, écrit-il, qu'il y ait lieu de tenter une classification des agents modificateurs des paramètres de l'excitabilité en trois groupes :

« 1° Ceux qui les modifient essentiellement par suite de changements de la polarisation, cela par un mécanisme inconnu et probablement par variation de l'intensité du métabolisme particulier qui est responsable de ladite polarisation.

« 2° Ceux qui altèrent surtout la perméabilité et accessoirement la polarisation, modifiant ainsi les paramètres chronologiques par suite de changements dans la vitesse des échanges.

« 3° Ceux qui modifient principalement la rapidité fonctionnelle, comme le froid, lequel diminue les vitesses de réaction à la fois par son action bien connue sur celle-ci et par son effet sur la viscosité du milieu. »

Ainsi dans le cas de l'action accélératrice de l'adrénaline sur le cœur, la variation (augmentation de chronaxie) serait une simple conséquence physique de la diminution de polarisation, tandis que dans l'action inhibitrice de cette même substance sur l'intestin, l'augmentation de chronaxie traduirait cette fois une véritable modification chronologique de la vitesse fonctionnelle tissulaire, puisqu'il y a eu en même temps augmentation de polarisation.

Sur un même organe, par exemple le cœur, un ralentissement du système pourrait avoir des causes différentes, répondant soit à une augmentation de polarisation, avec sa conséquence une diminution de la chronaxie (acétylcholine), soit à une véritable action frénatrice de l'activité cellulaire avec augmentation de chronaxie (froid, quinidine).

En réalité les faits sont très complexes, et les rapports certains qui existent entre polarisation et chronaxie sont mal établis. Dans le cas des variations de chronaxie des nerfs, par exemple dans la subordination, nos expériences personnelles nous ont montré que la diminution de chronaxie n'est pas une simple conséquence de l'augmentation de polarisation. En effet, si certains processus de l'activité nerveuse sont inhibés de par cette surpolarisation, d'autres de ces processus sont certainement activés, preuve que la diminution de chronaxie traduit bien une augmentation de la rapidité fonctionnelle tissulaire.

Nous verrons par la suite que dans le domaine de la vie de nutrition également une diminution de chronaxie indique toujours une activation, mais que, dans certains cas, les phénomènes sont très difficiles à interpréter.

Retenons maintenant qu'à côté des variations de chronaxie, les agents pharmacologiques produisent d'importantes variations de polarisation.

5. — ROLE DES IONS.

Variations de polarisation, comme variations de chronaxie sont reliées à des modifications profondes du gliode protoplasmique, qui se traduisent également par des modifications de la perméabilité. Ici encore, le déterminisme des phénomènes est mal connu.

Il est intéressant de noter que de tels changements de perméabilité sous l'effet des agents pharmacologiques ont été reconnus avec une méthode toute différente ; les modifications du pouvoir d'absorption des cellules intestinales (GELLHORN et ses collaborateurs) : l'adrénaline accroit la résorption de glucose par l'intestin de grenouille, alors que l'acétylcholine diminue cette résorption.

On sait d'autre part que la teneur en ions dans le milieu joue un très grand rôle dans les variations de la perméabilité. Il existe en ce cas des variations de chronaxie interprétables avec la conception de L. LAPICQUE. « Les changements de proportion des ions particulièrement alcalins et alcalino-terreux dans la solution baignant un muscle produisent dans

celui-ci des variations de sa chronaxie et de son hydrophilie ; notamment, un léger excès de potassium a exactement les mêmes effets que les poisons parasympathomimétiques, à savoir (dans une première phase), diminution de la chronaxie et accroissement de l'imbibition. Le calcium, qui est bien connu comme antidote de l'action nocive du potassium, empêche ces effets. Autrement dit, le protoplasma change de consistance sous l'effet des solutions non balancées de la même manière que sous l'effet des alcaloïdes en cause. Si donc, nous combinons les deux, il est tout à fait naturel que nous observions un résultat qui en sera la somme algébrique. Les faits pharmacologiques rentrant dans cette règle sont innombrables ; ils forment notamment la partie essentielle des recherches bien connues de ZONDEK, ils comprennent aussi les résultats d'OKAMOTO, où l'on voit l'action *négativante* du potassium renforcée par l'addition de certains alcaloïdes ».

Mais l'importance des ions K^+ et Ca^{++} ne réside pas seulement dans leurs propriétés parasympathomimétiques pour le premier et sympathomimétiques pour le second ; il semble que ces ions peuvent jouer un rôle physiologique par eux-mêmes et intervenir dans les processus de réaction des cellules aux autres agents pharmacologiques. On a en effet montré, non seulement que les variations de la teneur en ions modifiaient les réactions aux divers alcaloïdes, ce qui pourrait s'expliquer par une simple action synergique ou antagoniste sur la cellule, comme le montrent les variations de chronaxie, mais également que les alcaloïdes modifiaient la teneur en ions : ainsi l'injection d'adrénaline augmente la teneur en ions K^+ dans le plasma (D'SILVA). On pourrait alors se demander par exemple, comme l'écrivait BACQ, si les substances mimétiques n'agissaient pas « sur les cellules en provoquant la fuite d'ions de ces cellules, et surtout d'ions K^+ ». Les modifications de perméabilité produites par les agents pharmacologiques pourraient alors résulter de variations dans la composition ionique du milieu.

Mais d'autres ions peuvent également intervenir dans le phénomène : ce sont les ions H^+ et OH^- . Ici, il n'existe pas de parallélisme entre l'action des ions et celle des nerfs : pour TIFFENEAU et ses collaborateurs, « l'inhibition, qu'elle soit physiologique ou pharmacologique, serait toujours favo-

risée par les ions H^+ et l'excitation par les ions OH^- . Ainsi l'influence exercée par les ions H^+ et OH^- sur les effets de l'adrénaline est différente suivant que ces effets sont accélérateurs ou inhibiteurs. Les ions H^+ affaiblissent l'action stimulante de l'adrénaline sur les vaisseaux, tandis qu'ils renforcent l'action inhibitrice du même poison sur l'intestin ; inversement les ions OH^- renforcent l'action **vasoconstrictrice** de l'adrénaline et diminuent ses effets inhibiteurs sur la musculature intestinale. Les effets accélérateurs des poisons parasympathomimétiques (acétylcholine et pilocarpine), ainsi que ceux des poisons stimulants des fibres lisses (histamine, post-hypophyse, chlorure de baryum) sont affaiblis ou parfois même inversés lorsque le nombre des ions OH^- diminue et sont accrus dans le cas contraire.

Ces constatations viennent à l'appui de la théorie protoplasmique de LAPICQUE : en effet, on sait (L. et M. LAPICQUE, M. NATTAN-LARRIER) que dans une certaine limite l'acidification augmente la chronaxie, tandis que l'alcalinisation la diminue. On comprend ainsi que les ions H^+ gliosclériques favorisent l'inhibition et les ions OH^- gliocinétiques l'excitation. Il en est de même dans le cas du cœur où l'acidification ralentit le cœur et augmente la chronaxie, l'alcalinisation accélère le cœur et diminue la chronaxie (H. FRÉDÉRICQ).

6. — L'ADRENOXINE.

En ce qui concerne l'action différente excitatrice ou inhibitrice que peut exercer la même substance sur les divers effecteurs, nous ne sommes pas très renseignés. Cependant des expériences récentes de BACQ et HEIRMAN permettent de soulever une hypothèse dans le cas de l'action inhibitrice de l'adrénaline. Ces auteurs ont en effet constaté qu'au cours de son oxydation par une phénolase l'adrénaline passe par un stade fugace où elle acquiert des propriétés inhibitrices puissantes : ils désignent la substance correspondante sous le nom d'« **adrénoxine** », c'est-à-dire adrénaline oxydée inhibitrice. Par la suite, ils purent mettre en évidence avec tous les tissus où l'adrénaline se montre inhibitrice sauf avec l'intestin, la propriété de transformer l'adrénaline en adrén-

noxine. Ils en concluent que ces tissus renferment une diastase qui pourrait physiologiquement transformer ainsi l'adrénaline, ce qui expliquerait alors ses effets inhibiteurs (1).

En effet, les tissus excités par l'adrénaline ou indifférents à cette substance ne provoquent pas la formation d'adrénoxine. Si cette théorie n'est pas valable pour l'intestin, elle explique de façon intéressante l'inversion des effets de l'adrénaline sur l'utérus gravide de chatte : à l'état normal l'utérus qui est inhibé par l'adrénaline peut oxyder l'adrénaline en adrénoxine. Il n'en est plus de même sur l'utérus gravide que l'adrénaline contracte : c'est que l'hormone du corps jaune jouit d'un pouvoir inhibiteur sur la phénolase.

•

7. — POISONS POTENTIELS.

De nombreux faits restent encore obscurs dans le mode d'action des agents pharmacologiques sur les effecteurs de la vie de nutrition : l'un des plus curieux résulte dans le fait qu'avec certains poisons l'action « atteint son maximum dès le début, puis décroît peu à peu pour cesser complètement après un temps plus ou moins long, bien que, pendant tout ce temps, les conditions de concentration et d'état du poison dans le milieu extérieur soient maintenues pratiquement invariables ». Ainsi l'effet hypertenseur ou l'effet intestino-inhibiteur de l'adrénaline s'atténuent peu à peu et finissent par cesser (TIFFENEAU et SCHEINER). STRAUB a proposé, pour expliquer de tels faits, « d'adopter pour les poisons qui se comportent ainsi, un mode d'action spécial, d'après lequel ce ne serait point la présence du poison sur le substrat qui interviendrait, mais la différence de concentration du toxique à l'extérieur et à l'intérieur de ce substrat, si bien que, peu à peu, l'action cesse lorsqu'un certain équilibre de concentration est atteint. Cette différence de concentration ou de potentiel était ainsi supposée la cause de l'action, STRAUB a désigné celle-ci sous le nom d'action potentielle et donné à ces poisons le nom de *poisons potentiels* ».

(1) UNGAR et PARROT viennent (*Soc. de Biol.*, 6 mai 1939) d'observer des faits analogues. Les sympatholytiques activeraient la formation de l'adrénoxine et un tel mécanisme interviendrait dans l'inversion des effets presseurs de l'adrénaline que provoquent ces corps.

Pour TIFFENEAU, on pourrait plutôt supposer que « la cessation des effets d'un poison potentiel résulterait, non pas d'un certain équilibre des concentrations, mais d'un équilibre physiologique entre l'action propre du poison sur l'organe considéré et la réaction de sens inverse manifestée par cet organe et qu'on pourrait considérer comme une réaction d'adaptation ». Mais il faudrait préciser le siège de ce phénomène antagoniste. Réside-t-il dans la fibre lisse elle-même ou dans les cellules interstitielles intramurales ? Comme on n'observe pas de tels phénomènes sur le muscle strié, que par exemple l'effet contracturant de l'acétylcholine sur le muscle droit de l'abdomen est persistant, « il ne semble pas que cette différence doive être attribuée aux particularités du mode d'action de l'acétylcholine sur la fibre lisse et sur la fibre striée ; la persistance de l'effet contracturant sur le muscle strié pourrait résulter de ce que ce type de muscle ne possède pas de structure analogue au système de cellules interstitielles du muscle lisse... Par contre, le muscle lisse est pourvu, par son « système « mural », d'un appareil régulateur susceptible de mettre en jeu une réaction inverse aboutissant à la correction compensatrice de l'effet pharmacodynamique initial, c'est-à-dire à la cessation de cet effet » (TIFFENEAU et SCHEINER).

Quoi qu'il en soit, il y a là un mode spécial de réaction des effecteurs autonomes, dont l'importance ne doit pas être sous-estimée ; son étude plus approfondie contribuera certainement à éclaircir le mécanisme de la régulation nerveuse dans ce domaine.

8. — LES SUBSTANCES « ACTIVES ».

Rappelons enfin que, d'après les travaux principalement de DEMOOR et de son école, l'activité automatique des effecteurs autonomes serait sous la dépendance de substances spécifiques et qu'en l'absence de ces substances les actions pharmacodynamiques, notamment celles de l'acétylcholine et de l'adrénaline, ne sauraient s'exercer. Dans le cas du cœur, la rythmicité dépendrait de « *substances actives* » produites par le tissu nodal. « Le myocarde privé de « substances

« actives » soumis aux mimétiques du vague et du sympathique reste indifférent à leur présence : son activité par secousses ne change pas. L'addition des « substances actives » entraîne l'installation d'une activité rythmée, d'un travail par secousses, ou d'un repos par inhibition, suivant les quantités de substances mimétiques, qui sont en présence ». Ces substances ne modifient pas la chronaxie ventriculaire.

Comme l'a écrit DEMOOR, « ces données relatives aux agents représentants de potentialités bien déterminées qui sensibilisent la substance contractile, et orientent les réactions éveillées par l'excitation ou les substances mimétiques du travail du nerf, évoquent la thèse de LANGLEY, relative à la « réceptive substance ».

Mais cette conception n'est pas encore complètement admise et s'est heurtée à de nombreuses objections (BACQ et BROUHA, KRUTA, HERMANN et ses collaborateurs, etc.).

Si nous avons insisté un peu longuement sur cette question du mode d'action des agents pharmacodynamiques, c'est que, nous allons le voir maintenant, les investigations des physiologistes les ont conduits « à expliquer l'action des nerfs par la production de substances spéciales et à ramener le problème sur un terrain pharmacodynamique ». Ainsi est complètement élucidé le parallélisme entre l'action de certains nerfs et celle de certaines substances.

Mais ceci n'explique aucunement pourquoi sur tel organe c'est le sympathique et l'adrénaline qui sont excitateurs alors que, sur tel autre, ils sont inhibiteurs.

Cependant la sensibilité pharmacologique d'un organe dépend de son innervation : l'adrénaline et l'acétylcholine ne sont pas antagonistes sur les organes qui ne reçoivent pas une double innervation. Il ne semble pas que la sensibilité pharmacologique des diverses fibres lisses puisse être primitivement différente et on peut se demander si elle ne s'est pas développée progressivement sous l'influence de l'innervation. Comme L. LAPICQUE l'a indiqué, « il paraît intéressant de passer de là à la notion d'anticorps et d'antigènes, ces derniers étant représentés ici par l'adrénaline ou l'acétylcholine, l'anticorps par la substance réceptrice ou la propriété réceptrice ». C'est là une hypothèse qui gagnerait à être discutée.

CHAPITRE II

LES MEDiateURS CHIMIQUES

Dès lors qu'on avait reconnu que les actions pharmacodynamiques dans le domaine du système nerveux autonome portaient, non sur les nerfs et par leur intermédiaire, mais sur la cellule effectrice de l'organe d'aboutissement, une seule hypothèse permettait d'expliquer le curieux parallélisme entre nerfs et substances, à savoir que les nerfs agissaient précisément *par l'intermédiaire* de telles substances. C'est ELLIOTT qui, parmi les premiers (1904), envisagea la possibilité d'une telle hypothèse, que DIXON essaya vainement de vérifier. Parmi les corps chimiques envisagés, on pensait tout naturellement à l'adrénaline comme intermédiaire chimique sympathique, étant donné sa présence et son rôle dans l'organisme et à l'acétylcholine pour le parasympathique, car ce corps est un parasympathomimétique très puissant (REID HUNT, DALE, 1914), qui, à l'inverse de la muscarine, ou de la pilocarpine, existe dans l'organisme animal.

Ce sont les mémorables expériences de O. LOEWI qui, à partir de 1922, mirent en évidence pour la première fois la « transportabilité » humorale (humorale Uebertragbarkeit) de l'excitation, montrant sur le cœur de grenouille perfusé la libération d'une substance vagale douée de propriétés inhibitrices et d'une substance sympathique accélérante lors de la stimulation des nerfs extrinsèques.

1. — FIBRES CHOLINERGIQUES ET ADRENERGIQUES.

Nous ne nous étendrons pas sur toutes les expériences qui ont permis de démontrer la libération d'un médiateur chimique par les différents nerfs autonomes, expériences réa-

lisées autour de LOEWI, DALE ou CANNON et sur lesquelles de nombreux rapports ou mises au point ont insisté.

On sait aujourd'hui qu'il existe deux catégories principales de neurones, de fibres nerveuses, celles qui agissent sur l'effecteur par l'intermédiaire de l'acétylcholine et celles qui ont pour médiateur l'adrénaline.

Celles-ci, fibres *adrénergiques* de DALE, comprennent la majorité des fibres postganglionnaires sympathiques. Sont au contraire *cholinergiques* les fibres postganglionnaires parasympathiques. Quelques fibres postganglionnaires sympathiques sont également cholinergiques : ainsi certaines des fibres du nerf splénique ou certaines fibres motrices de la membrane nictitante (BACQ et FRÉDÉRICQ), les fibres sécrétoires des glandes sudoripares dans diverses espèces animales.

On sait que les fibres préganglionnaires tant sympathiques que parasympathiques sont également cholinergiques, mais dans ce cas le mode de transmission est tout différent, et nos recherches nous ont montré qu'en réalité l'acétylcholine n'y jouait pas le rôle d'un vrai transmetteur.

Enfin d'autres médiateurs chimiques ont pu être envisagés, notamment dans le cas de certains phénomènes vasodilatateurs où on a invoqué une transmission *histaminergique* (UNGAR notamment).

Dans ces conditions, on peut alors définir l'action des différents poisons du système autonome : les parasympathomimétiques sont les agents qui exercent sur les effecteurs périphériques une action analogue et, par conséquent, éventuellement synergique de celle du médiateur parasympathique, l'acétylcholine. Les parasympatholytiques au contraire exercent sur ces éléments une action antagoniste de celle du médiateur. Les sympathomimétiques sont des agents synergiques du médiateur sympathique, l'adrénaline. En principe, les sympatholytiques devraient avoir une action opposée à celle de l'adrénaline ; or, s'il en est fréquemment ainsi (action *adrénolytique* de BACQ et FRÉDÉRICQ), nous verrons que ce n'est pas là une propriété générale et que le mécanisme de l'action sympatholytique est plus complexe que celui des autres substances.

Les effets qu'exerce l'acétylcholine en tant que médiateur parasympathique sont ceux qui avaient été décrits par DALE

sous le nom d'effets *muscariniques*. L'acétylcholine possède aussi des effets dits « *nicotiniques* », c'est-à-dire une action excitante, puis paralysante sur les cellules ganglionnaires autonomes et sur les cellules médullosurrénales, leurs sœurs embryologiques. On admet aujourd'hui qu'une telle action nicotinique traduit le fait que l'acétylcholine est le médiateur des fibres préganglionnaires. En fait, nous avons montré que ce qu'on réunit sous le nom d'effet nicotinique est en réalité disparate : l'action de l'acétylcholine sur les cellules médullosurrénales est très analogue à une action muscarinique. Au contraire, la prétendue action ganglionnaire résulte d'un empoisonnement électif du neurone préganglionnaire.

2. — ANTAGONISME ET SYNERGIE.

D'après ce que nous venons de voir, il est possible de tester pharmacologiquement le caractère cholinergique ou adrénergique d'un nerf : un nerf cholinergique aura ses effets favorisés par un parasympathomimétique, et entravés ou même supprimés par l'atropine ; un nerf adrénergique sera favorisé par un sympathomimétique, souvent entravé, mais pas toujours, par un sympatholytique. Ceci résulte nettement des effets synergiques ou antagonistes sur l'organe d'aboutissement.

Mais les effets du nerf peuvent être favorisés d'une autre manière : l'adrénaline, substance très oxydable, est rapidement détruite après sa formation ; l'acétylcholine, elle, est également instable et est hydrolysée à l'état de choline bien moins active. Toute substance même inactive sur l'élément effecteur qui retardera la destruction du médiateur renforcera donc son action et par conséquent les effets de la stimulation du nerf.

Dans le cas des nerfs adrénergiques, deux substances surtout renforcent leur action : d'une part la cocaïne (FRÖHLICH et LOEWI qui « sensibilise les organes à l'action de l'adrénaline », d'autre part les antioxygènes (pyrogallol, catéchol) (BACQ). L'action de la cocaïne qui a beaucoup été utilisée pour, précisément, mettre en évidence facilement le médiateur sympathique, en renforçant son action de façon jugée

spécifique, s'explique par le fait que ce corps est un sympathomimétique. Les phénols, eux, agissent en retardant l'oxydation de l'adrénaline *in vivo* comme *in vitro*.

Pour les nerfs cholinergiques, leurs effets sont renforcés par l'ésérine. On pourrait expliquer ceci en considérant que l'ésérine parasymphomimétique exerce sur l'organe effecteur un effet synergique de celui de l'acétylcholine. Ce fait, bien que démontré, est aujourd'hui presque totalement rejeté, aux dépens d'une autre propriété de l'ésérine que l'on considère de façon trop exclusive. LOEWI et NAVRATIL ont en effet démontré (1926) que l'acétylcholine était normalement hydrolysée par une estérase présente dans les tissus et que l'ésérine possédait le pouvoir d'inhiber cette cholinestérase, donc de protéger l'acétylcholine de son hydrolyse fermentaire. Pour la plupart des auteurs, ce serait là le seul mode d'action de l'ésérine.

En réalité, ce corps doit posséder parallèlement ces deux modes d'action, et il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre activité anticholinestérasique et pouvoir de renforcer les effets du nerf. Quoi qu'il en soit, l'ésérine a pu être employée dans de nombreuses expériences pour révéler l'action trop faible ou trop fugace du médiateur parasymphatique.

3. — IDENTIFICATION DES MEDIEATEURS.

Il n'a pas été possible, vu les concentrations extrêmement faibles du corps libéré, de procéder à la reconnaissance chimique du médiateur parasymphatique. Son identification à l'acétylcholine repose sur l'emploi de tests physiologiques variés (CHANG et GADDUM), mais « seule une solution diluée d'acétylcholine peut exhiber quantitativement les mêmes propriétés ».

Dans le cas des nerfs adrénergiques, on a pu pousser plus loin l'identification du médiateur avec l'adrénaline, à l'aide de certaines réactions chimiques ou par des recherches spectrographiques (BACQ, V. HENRI et SCHEPERS). « La nature aromatique du médiateur sympathique ne doit plus être mise en doute et la possibilité d'une structure polyphénolique devient extrêmement grande ».

Mais, dans ce cas également, BACQ et FRÉDÉRICQ ont pu apporter une preuve physiologique nouvelle de l'identité entre médiateur chimique sympathique et adrénaline. Ils comparent les réponses de la membrane nictitante à l'injection de doses croissantes de sympathomimétiques et sous l'effet d'un nombre croissant de stimuli appliqués sur le nerf. Avec un ajustement convenable des échelles, la même courbe peut représenter l'augmentation d'amplitude de contraction par des stimuli en nombre croissant et par des doses croissantes de substance injectée. Si on recommence après injection de cocaïne, on constate qu'en général les effets de la stimulation nerveuse ne sont pas multipliés comme ceux des injections de substance. Il n'existe de parallélisme rigoureux que dans le cas de l'adrénaline lévogyre. « Cette méthode indirecte, mais fort précise, nous permet donc d'affirmer que l'adrénaline lévogyre est la seule substance connue qui reproduise qualitativement et quantitativement toutes les actions des nerfs adrénergiques. Elle est, par conséquent, la seule substance qu'on puisse identifier au médiateur chimique. D'ailleurs, tout comme l'acétylcholine est le seul ester de la choline normalement présent dans les tissus, l'adrénaline lévogyre est la seule amine phénolique qu'on ait trouvée dans la capsule surrénale et dans les extraits de cœur ».

4. — METACHRONOSE ET CHANGEMENTS DE POLARISATION.

Les médiateurs chimiques libérés par les nerfs exercent sur l'organe d'aboutissement des effets analogues à ceux qu'exerceraient l'acétylcholine, l'adrénaline et leurs mimétiques, ce qui est une confirmation de la médiation chimique.

C'est H. FRÉDÉRICQ qui a décrit le premier une « *metachronose* (ou changement de chronaxie) des viscères produite par l'excitation des nerfs de la vie végétative ». Chez tous les Vertébrés la faradisation du bout périphérique du nerf pneumogastrique raccourcit la chronaxie du ventricule et de l'oreillette, comme le fait l'acétylcholine, ce qui fut confirmé par M. LAPICQUE et C. VEIL, FIELD et BRÜCKE, RYLANT,

NOWINSKI, etc. De plus, la faradisation du pneumogastrique communique au liquide de perfusion un pouvoir métachronotique identique à celui que possède le nerf lui-même.

Au contraire, la faradisation du sympathique allonge la chronaxie du ventricule comme le fait l'adrénaline (H. FRÉDÉRICQ chez le Chien, HAUPTFELD chez la Grenouille). FLORKIN a montré que la chronaxie de l'estomac de grenouille est raccourcie par la faradisation du sympathique et que celle de l'estomac du crapaud est allongée par la faradisation du nerf splanchnique. La faradisation du nerf splénique diminue la chronaxie de la rate, il en est de même pour la vessie lors de la faradisation des nerfs pelvien ou hypogastrique.

Si on met à part le cas du cœur, H. FRÉDÉRICQ fait remarquer que la diminution de chronaxie est produite par les nerfs moteurs, l'augmentation par un nerf inhibiteur ; ceci est en accord avec la théorie protoplasmique de LAPICQUE.

MONNIER et ses collaborateurs ont de même pu mettre en évidence des variations de polarisation dans les effecteurs périphériques sous l'effet de l'excitation des nerfs. Comme lors de l'action des agents pharmacologiques, on constate que l'excitation du nerf inhibiteur s'accompagne d'une augmentation de la polarisation et l'excitation du nerf activateur d'une diminution de la polarisation.

GELLHORN a constaté des variations parallèles de la perméabilité intestinale sous l'effet de l'excitation sympathique et de l'adrénaline. L'excitation des nerfs autonomes exerce une influence certaine sur la teneur en ions Ca^{++} et K^{+} . L'excitation sympathique, comme l'adrénaline, augmente la teneur du sérum en potassium.

5. — DIFFICULTES DE LA THEORIE.

Ainsi il existe un parallélisme remarquable entre les effets des nerfs et ceux de l'acétylcholine ou de l'adrénaline. Cependant certains faits sont d'explication moins aisée. Dans beaucoup de cas, il est plus facile de paralyser l'action de la substance chimique injectée que celle du nerf : c'est ce qui arrive, nous l'avons vu, avec l'atropine qui paralyse plus facilement les effets de la muscarine et de l'acétylcholine que ceux du nerf parasymphatique.

De même, les agents sympatholytiques et spécialement le pipéridino-méthyl-benzodioxane (933 F) ⁽¹⁾ paralyse de façon élective l'action de l'adrénaline, par rapport à celle du sympathique. Le phénomène a été bien décrit par BACQ et FRÉDÉRICQ dans le cas de la membrane nictitante, mais il est assez général. Les auteurs ont pu dire que le 933 F était plus « *adrénolytique* » que sympatholytique. Ils concluaient que « l'action adrénolytique du 933 F est difficile, sinon impossible à interpréter selon la théorie actuellement admise de la transmission chimique des influx nerveux sympathiques... grâce au 933 F, nous saisissons une insuffisance de la théorie des médiateurs chimiques ».

Mais d'après ROSENBLUETH et CANNON, il est possible de donner à ce phénomène une explication en accord avec la médiation chimique : l'adrénaline injectée diffère du médiateur produit localement, en ce qu'elle a à traverser plusieurs « barrières » avant d'atteindre le mécanisme sensible intracellulaire. Au contraire, le médiateur est libéré en contact intime avec les cellules effectrices. Les deux systèmes doivent donc être inégalement sensibles. On pourrait même admettre une libération intracellulaire du médiateur et une diminution de la perméabilité cellulaire à l'adrénaline.

Une explication analogue avait été proposée par DALE et GADDUM dans le cas des nerfs cholinergiques. Mais nous verrons par la suite qu'une toute différente a pu être proposée.

Plus récemment BACQ vient de montrer qu'un oxydant tel que le permanganate de soude qui oxyde l'adrénaline, n'altère pas la réponse des muscles lisses à l'excitation du sympathique adrénergique. Mais cette substance est rapidement inactivée dans le nerf et « peut-être n'a-t-il pas le temps d'attaquer une fonction de cette substance libérée au contact intime des tissus. Peut-être aussi le permanganate ne pénètre-t-il pas dans les cellules ou, plus exactement, perd-il son pouvoir oxydant en passant du sang dans les tissus ».

(1) Corps 933 de FOURNEAU, par abréviation 933 F.

6. — CARACTERES DES TRANSMISSIONS AUTONOMES.

Les caractères des transmissions nerveuses cholinergique et adrénergique des systèmes neuroeffecteurs de la vie de nutrition diffèrent profondément de ceux des autres transmissions intercellulaires. Tout d'abord, anatomiquement, il ne s'agit pas d'une structure différenciée, telle qu'une synapse interneuronique ou une jonction neuromusculaire, mais il y a simplement terminaison d'une fibre nerveuse au voisinage d'un groupe de cellules effectrices. Celles-ci sont donc influencées à distance, ce qui fait bien comprendre la nécessité de l'intermédiaire d'une substance diffusible.

Ce sont en effet des transmissions chronologiquement lentes et spatialement diffuses alors que les autres transmissions sont rapides et localisées.

Dans le cas du muscle strié, le délai synaptique et la période réfractaire se chiffrent par 1 à 2 millièmes de seconde, dans celui des effecteurs de la vie de nutrition, ces temps sont bien plus longs. BROWN et ECCLES ont constaté un temps perdu de 160 msec. entre l'excitation du pneumogastrique et la réponse du cœur. On peut apprécier la part qui revient dans ce temps au délai synaptique, c'est-à-dire ici au temps de formation du médiateur : un second stimulus envoyé après le premier ne peut produire son plein effet qu'au bout de 12 m.sec. Mais parfois, il faut attendre jusqu'à 0,5 sec.

L'acétylcholine libérée dans de telles expériences persiste plusieurs secondes ; son hydrolyse est lente, alors qu'elle doit être extrêmement rapide au niveau du muscle strié, dans l'hypothèse de DALE où le nerf volontaire est cholinergique.

On peut obtenir par envoi de stimuli successifs des phénomènes de sommation avec addition des effets des quantités de médiateur libérées par chaque influx. Cette sommation peut être d'ordre chronologique pour des influx successifs ou d'ordre spatial.

ROSENBLUETH et RIOCH (1933) ont montré qu'en augmentant la fréquence de stimulation, on pouvait suppléer à la suppression d'une partie des fibres du nerf. Tout se passe comme si on remplaçait un certain nombre de fibres sectionnées, en excitant plus fréquemment les fibres restantes. Ce

phénomène qui ne se produit pas sur le nerf volontaire met bien en évidence la formation d'un produit diffusible.

Les médiateurs libérés lors de la stimulation du nerf peuvent diffuser à une certaine distance, mais normalement ils sont assez vite inactivés, soit par oxydation (adrénaline), soit par hydrolyse (acétylcholine).

C'est à de tels effets de diffusion qu'est dû le passage de l'adrénaline ou de l'acétylcholine dans l'humeur aqueuse après excitation du nerf correspondant ; l'effet « *pseudo-moteur* » de VULPIAN, la contracture des muscles éternés de la langue, par excitation du bout périphérique du lingual, nerf sensitif, est dû à la libération d'acétylcholine, libérée vraisemblablement par des fibres vasodilatatrices. Dans les expériences de CANNON, de BACQ et BROUHA, sur des animaux spécialement préparés, on a pu mettre en évidence la diffusion du médiateur dans tout l'organisme.

7. — TRANSMISSION PHYSIQUE ET TRANSMISSION CHIMIQUE.

Le mécanisme d'action des médiateurs chimiques est-il identique à celui des substances introduites dans la circulation et la transmission réside-t-elle uniquement en l'action des médiateurs ? Ce point n'est pas encore définitivement fixé.

Pour les écoles de DALE et de CANNON principalement, il en est bien ainsi. CANNON et ROSENBLUETH reprenant l'hypothèse de LANGLEY considèrent que l'adrénaline produite par stimulation nerveuse s'unit à des substances réceptives cellulaires. Il y aurait une substance excitatrice et une substance inhibitrice, et le produit qui diffuserait dans la circulation ne serait pas l'adrénaline, mais soit de la sympathine excitatrice, soit de la sympathine inhibitrice. Mais cette explication, basée sur des résultats expérimentaux, n'est pas la seule possible. BACQ pense qu'il s'agit d'une perte plus rapide de certaines des propriétés de l'adrénaline par oxydation dans l'organisme.

Mais regardons ce qui se passe au niveau des autres transmissions, par exemple à la synapse neuromusculaire : ici à

l'onde électrique nerveuse fait suite après un délai synaptique bref une onde électrique musculaire à laquelle fera suite la contraction. Si, comme l'admet DALE, l'acétylcholine joue le rôle de transmetteur entre les deux ondes, son rôle est néanmoins restreint et réside simplement en une dépolarisation locale de la fibre musculaire point de départ de l'onde électrique qui se propagera dans le muscle. Mais pour d'autres physiologistes, cet intermédiaire ne serait même pas nécessaire et c'est l'onde nerveuse qui en tant que stimulus électrique pourrait agir sur le muscle.

Ne pourrait-on penser que le médiateur chimique dans le domaine de la vie de nutrition exerce une action localisée qui donnerait naissance à une onde d'influx dans la fibre musculaire lisse, ne provoquant donc qu'indirectement la contraction ?

Les travaux de BACQ et MONNIER, LAMBERT et ROSENBLUETH, ECCLES et MAGLADERY ont montré qu'une onde d'influx nerveux provoquait sur la membrane nictitante ou les pilomoteurs un électrogramme complexe. Avant l'onde lente de polarisation que nous avons déjà signalée, il existe des ondes rapides qui sont de véritables potentiels d'action. La première onde (onde I) précède la contraction, l'onde II lui succède et la contraction débute pendant ce temps. Enfin parfois de courtes ondes analogues se surimposent à la variation lente de polarisation (onde III) qui fait suite à II.

Il n'en est pas de même sur tous les muscles lisses ; l'utérus de chat ne répond pas à un stimulus unique et ne présente pas de potentiel d'action, mais simplement une variation lente de polarisation.

Il n'existe pas une relation rigoureuse entre électrogramme et mécanogramme : différentes substances peuvent abolir sur l'intestin les réponses mécaniques sans affecter les réponses électriques ou inversement (BERKSON).

La stimulation du sympathique après injection d'adrénaline montre l'amoindrissement ou la disparition des potentiels d'action brefs.

Mais c'est surtout l'analyse de l'action du 933 F sur la membrane nictitante qui s'est montrée fructueuse ; elle a été réalisée d'abord par BACQ et MONNIER : après une injection de 933 F, les potentiels d'action brefs de la membrane sont considérablement renforcés et raccourcis en durée.

Ces résultats expérimentaux ont reçu deux interprétations contradictoires. Pour les partisans de la médiation chimique pure (DALE, BROWN, CANNON, ROSENBLUETH), tous les phénomènes électriques sont provoqués par le médiateur chimique, aussi bien les ondes brèves que les variations de polarisation, et celui-ci agirait directement sur le système contractile sans l'intermédiaire d'onde électrique analogue à ce qui se passe dans le muscle strié : le fonctionnement ne suivrait donc pas la loi du tout ou rien. « Adrenaline could then also act directly, without setting up propagated waves, after it has combined with the differentiating receptive substance in the muscle to form sympathin E or L... According to this view the electrical phenomena of smooth muscle need not be considered as crucial steps in the process of transmission of autonomic nerve impulses, but merely as secondary, incidental manifestations of this process or of the changes which determine contraction and relaxation ». L'onde I elle-même serait due à une brusque dépolarisation causée par la sympathine libérée soudainement à l'arrivée de l'influx, dépolarisation non « all-or-none in character, but graded, depending on the concentration of the chemical mediator ».

Toute autre est la conception soutenue par MONNIER et BACQ, ECCLES et MAGLADERY, HENDERSON et ROEPKE, etc. : pour ces auteurs la transmission ne serait pas purement chimique. Les potentiels d'action brefs seraient provoqués par l'influx nerveux agissant directement en tant que stimulus électrique, les variations lentes de potentiel étant seules à mettre sur le compte de l'action ultérieure du médiateur chimique. Suivant l'état du muscle, celui-ci serait plus ou moins sensible à l'action électrique directe de l'influx nerveux : ainsi le 933 F accroîtrait cette sensibilité, tandis qu'il rendrait le muscle moins sensible au médiateur chimique comme à l'adrenaline. Ainsi s'expliquerait que certains poisons agissent davantage sur les effets de l'adrenaline ou de l'acétylcholine injectés que sur ceux du nerf : ils favoriseraient l'action physique directe de l'influx aux dépens de l'action du médiateur chimique.

Une preuve supplémentaire résulterait dans l'allure non soutenue du mécanogramme de la membrane nictitante après 933 F, qui serait analogue à l'inhibition de WEDENSKI sur le muscle strié ; phénomène qui, d'après MONNIER, nécessite une action physique directe de l'influx.

Pour ECCLES, l'onde I serait seule produite par l'influence physique directe de l'influx ; l'onde II serait également une onde propagée dans l'élément musculaire, mais elle serait produite par le médiateur chimique.

Cette théorie dualiste de la transmission au niveau des effecteurs de la vie de nutrition serait assez satisfaisante mais différentes critiques peuvent lui être adressées.

Tout d'abord, il n'est pas dit qu'elle puisse s'appliquer à tous les muscles lisses, puisque tous ne montrent pas de potentiel d'action.

Ensuite, les résultats expérimentaux peuvent être interprétés pour la plupart par la théorie de la médiation chimique pure. Enfin, on lui objecte que les muscles lisses et les cellules glandulaires ne seraient pas sensibles à l'excitant électrique. Ceci résulte notamment des travaux de ROSENBLUETH et CANNON sur la membrane nictitante ou l'utérus. La membrane énervée est bien moins sensible à la stimulation électrique que la membrane normale, alors qu'elle est très sensible à la stimulation chimique ; ceci ferait donc penser que, sur la membrane intacte, ce sont les terminaisons nerveuses qui sont excitées et qu'elles agissent par médiation chimique. Ce qui rend difficile l'interprétation de telles expériences, c'est qu'en fait le muscle énervé ne peut pas être comparé à un muscle normal ; son excitabilité et sa sensibilité pharmacologique peuvent être modifiées.

En fait, si les cellules glandulaires paraissent peu ou pas sensibles à l'excitant électrique, quoiqu'une légère sensibilité ait pu être démontrée dans le cas de la surrenale (HERMANN et ses collaborateurs), il semble bien que la plupart des muscles lisses sont électriquement excitables : les travaux de L. et M. LAPICQUE notamment ont montré que, quand le nerf était inexcitable à l'excitation unique, la réponse du muscle à cette excitation traduisait véritablement l'excitabilité musculaire.

On peut conclure actuellement que l'action des nerfs du système nerveux autonome n'est pas rigoureusement identique à celle des substances chimiques, adrénaline ou acétylcholine, que l'on introduit dans la circulation ; d'autres processus interviennent probablement, soit intervention directe de l'influx en tant que stimulus électrique, soit interposition entre l'action du médiateur et la réponse de la cellule de

processus électriques. Mais c'est là une opinion encore discutée.

Le problème de la régulation nerveuse dans le domaine de la vie de nutrition se fond, on le voit, aujourd'hui, dans le problème du mécanisme de la transmission nerveuse. La comparaison entre la transmission dans le système autonome au niveau des effecteurs périphériques et les autres transmissions (synaptique ou neuromusculaire) présente donc un grand intérêt.

Nous avons vu quelques-unes des importantes différences qui séparent les deux systèmes, et on pourrait exprimer ces différences en disant que dans un cas, celui des synapses différenciées, la transmission est physique, ne diffère sensiblement pas de la conduction nerveuse, tandis que dans l'autre, transmissions diffuses, il y a intervention des médiateurs chimiques.

Il semble qu'en réalité une telle opposition n'existe pas et que la juste conception soit une conception mixte. Comme le disait L. LAPICQUE, la série des tissus excitables étant continue, il semble que les « deux mécanismes se superposent dans toute la série. Mais le mécanisme chimique est négligeable pour les tissus les plus rapides, le mécanisme physique est négligeable pour les tissus les plus lents. Les tissus lents sont surtout sensibles aux excitants chimiques, les tissus rapides à l'influx nerveux considéré du point de vue physique ».

Au niveau des effecteurs de la vie de nutrition, la transmission s'effectue principalement par l'intermédiaire des médiateurs chimiques, acétylcholine ou adrénaline, qui agissent en modifiant profondément l'activité fonctionnelle des éléments innervés. La seule question discutée est de savoir si certains processus préliminaires ne sont pas sous la dépendance de l'action physique directe de l'influx.

Pour les synapses différenciées, où la transmission physique était suffisamment explicative, des processus chimiques ont été mis en évidence qui ont fait penser à un mécanisme cholinergique. Le point discuté est de savoir si l'acétylcholine libérée joue un rôle nécessaire de transmetteur ou si son rôle n'est que secondaire, auquel cas la transmission serait toujours physique.

Une tendance actuelle serait de considérer le cas des synapses différenciées comme la spécialisation, la différenciation de la régulation nerveuse telle qu'elle se manifeste dans la vie de nutrition. Et il semble bien que l'acétylcholine puisse jouer un rôle pour assurer la possibilité de la transmission physique (P. CHAUCHARD, MONNIER et COPPÉE).

8. — FORMATION DES MEDiateURS.

En ce qui concerne le mode de formation des médiateurs, nos connaissances ne sont pas encore très développées ; on peut penser qu'il y a non synthèse, mais libération d'une substance active à partir d'un stock préformé de substance inactive. En ce qui concerne l'adrénaline, « puisqu'il existe dans le sang et dans les extraits de tissus des substances qui paraissent être les dérivés oxydés inactifs ou peu actifs de l'adrénaline, on peut supposer que la fonction de la fibre postganglionnaire est de réduire et par conséquent de faire passer à l'état d'adrénaline active une faible partie de ces dérivés oxydés. Cette adrénaline, après avoir agi, ou en agissant sur les structures périphériques, s'oxyde à nouveau et le cycle recommence. Comme mécanisme de cette réduction, on peut penser à la libération par l'excitation de la fibre postganglionnaire d'ions H^+ actifs, qui feraient repasser à l'état de phénols l'adrénaline oxydée à l'état de quinone » (BACQ). Quant à l'origine du stock phénolique inactif, il peut résulter de l'activité soit de cellules chromaffines locales, soit de la médullo-surrénale.

Pour l'acétylcholine, les expériences de BROWN et FELDBERG, KAHANE et J. LÉVY, CORTEGGIANI montrent qu'elle doit exister à l'état de complexe inactif ; elle serait libérée à l'état actif par l'influx nerveux, celui-ci agissant par l'intermédiaire des ions K^+ . L'acétylcholine disparaissant par hydrolyse en choline et acide acétique, il doit y avoir également synthèse d'acétylcholine.

Signalons ici que, d'après les travaux de MINZ et de ses collaborateurs, il n'y aurait pas vraiment libération d'acétylcholine, mais d'une substance, l'aneurine (Vitamine B_1), qui sensibiliserait l'organe effecteur à l'acétylcholine. Le muscle

de Sangsue et les principaux tests de l'acétylcholine étant également sensibilisés, ainsi s'expliquerait que l'on ait cru à une libération d'acétylcholine. Ces résultats, s'ils sont confirmés, seraient de nature à modifier un certain nombre de conceptions sur les processus chimiques de transmission.

Telles sont, brièvement résumées, nos conceptions actuelles sur les transmissions chimiques de l'influx au niveau des effecteurs périphériques dans le système autonome. Bien des difficultés et bien des inconnues subsistent encore.

En particulier, l'acétylcholine et l'adrénaline ne sont pas les seuls médiateurs chimiques dont l'existence a été envisagée : de nombreux phénomènes d'ordre vasculaire (vasodilatation antidromique, réflexes d'axone, etc.) s'effectueraient par l'intermédiaire de l'histamine ou de substances histaminiques (UNGAR). Dans le cas de la vasodilatation antidromique, l'histamine serait libérée à l'extrémité de la fibre sensitive, et exciterait à son tour cette terminaison donnant naissance à la vasodilatation par réflexe d'axone (LEWIS).

Les faits sont peut-être plus complexes qu'on ne pense. « Lorsqu'on envisage l'évolution de la question, écrit UNGAR, on a l'impression qu'elle entre actuellement dans une phase où l'on s'aperçoit seulement de sa complexité cachée sous une simplicité apparente ». Peut-être faudra-t-il admettre la possibilité de « médiations mixtes » soit simultanées, soit successives, la libération d'un médiateur provoquant « la mise en liberté secondaire d'un autre ». Enfin l'action des médiateurs chimiques peut provoquer secondairement la libération de substances par les cellules effectrices, tel serait le cas pour les corps mis en évidence dans la salive (DEMOOR, FELDBERG et GUIMARAIS) après excitation des nerfs sécréteurs, qui ne seraient ni de l'acétylcholine, ni de l'adrénaline.

Peut-être, faudrait-il faire une place à la choline résultant de la décomposition de l'acétylcholine qui serait responsable de la « période réfractaire secondaire » du pneumogastrique, phénomène tardif découvert par H. FRÉDÉRICQ chez la Tortue.

Signalons encore que les quantités de médiateur chimique libérées par l'onde d'influx nerveux ne sont pas obligatoire-

ment constantes, mais peuvent varier considérablement selon la fréquence des stimuli, les états physiologiques et pharmacologiques de la préparation. Ainsi après atropinisation une même stimulation vagale libérerait plus d'acétylcholine (BRÜCKE).

CHAPITRE III

L'EXCITABILITE ITERATIVE

Le résumé de nos connaissances sur les médiateurs chimiques et leur mode d'action n'épuise pas ce que nous savons sur la régulation nerveuse dans le domaine de la vie de nutrition : en effet, pendant que se construisait la conception actuelle sur le mode d'action des agents pharmacologiques, L. LAPICQUE et ses collaborateurs parvenaient à préciser les propriétés physiques de cette transmission nerveuse.

Le système constitué par l'organe d'aboutissement et son nerf extrinsèque n'avait encore jamais pu être dissocié. L'excitabilité du nerf, disait-on, était déterminée à l'aide de la bobine d'induction principalement et si cette excitabilité variait, on en concluait que l'action s'était exercée sur le nerf. C'est l'emploi de telles techniques qui avait fait croire au siège nerveux de l'action de l'atropine.

En réalité, on ne mesurait pas ainsi l'excitabilité du nerf, ce qu'on observait c'était l'état du système formé par le nerf et l'organe d'aboutissement. Si ce dernier seul avait son excitabilité modifiée, par exemple supprimée, on croyait à une suppression de l'excitabilité nerveuse, alors qu'en réalité il fallait seulement dire que l'excitation du nerf était inefficace.

L. LAPICQUE a pu, par application de la méthode chronaximétrique à de tels systèmes, établir une technique grâce à laquelle, par des mesures prises sur le nerf, il est possible de distinguer les modifications d'excitabilité du nerf lui-même et celles de l'organe d'aboutissement.

Nous avons incidemment déjà indiqué que par cette méthode il avait été possible de localiser sur l'organe d'aboutissement les actions pharmacologiques. Nous la résumerons maintenant succinctement afin de montrer les renseignements qu'elle fournit pour le problème auquel nous nous

sommes consacré. Il se trouve que ces résultats, mises à part quelques difficultés que nous signalerons, sont en accord avec la théorie de la médiation chimique, comme L. LAPICQUE l'a reconnu en 1934.

C'est en reprenant cette méthode et en l'appliquant au plus grand nombre de cas possible que nous avons pu constituer notre contribution actuelle au problème de la régulation nerveuse des effecteurs de la vie de nutrition.

1. — INEFFICACITE DE L'EXCITATION UNIQUE.

Prenons le cas de la transmission du nerf volontaire au muscle strié : une excitation portée sur le nerf, excitation qui lance dans le nerf un influx nerveux, détermine une réponse dans le muscle. Le système répond à l'excitation unique.

Considérons au contraire les nerfs du système nerveux autonome ; une excitation unique portée sur eux ne provoque pas de réponse nettement perceptible dans l'organe d'aboutissement. Pour obtenir cette réponse, il est nécessaire d'employer des stimulations répétées. Un tel système comprenant le nerf et les cellules effectrices qu'il commande (excitation ou inhibition) a été appelé par L. LAPICQUE un *système itératif*. Ce sont des systèmes ou appareils physiologiques qui, « peu ou point sensibles à un stimulus isolé, quelle que soit la durée de celui-ci, réagissent, dans une large mesure, à la répétition plus ou moins rapide, plus ou moins prolongée de ce stimulus long ou bref ».

Faisons tout de suite, avec L. LAPICQUE, une parenthèse pour justifier cette notion de nerfs itératifs. « Un certain nombre de physiologistes, écrit-il, ont gardé dans l'esprit une limite tranchée qui, depuis longtemps, n'est plus dans le mien. Ils se refusent à classer comme itératif un nerf capable de provoquer sans répétition une petite réponse de l'organe d'aboutissement, fut-ce une réponse insaisissable à l'observation ordinaire (BISHOP et HEINBECKER, ROSENBLUETH, FORBES et LAMBERT, H. FRÉDÉRICQ). Eh bien, ces nerfs sont tout de même des nerfs itératifs, parce que leur fonctionnement rentre dans la définition ci-dessus. La petite réponse

en question ne s'amplifiera que peu ou point par l'accroissement de la durée du stimulus, mais s'amplifiera largement par la réitération du stimulus.

Dans tous les laboratoires de physiologie du monde, depuis les WEBER et depuis Claude BERNARD, quand on veut démontrer l'action inhibitrice du pneumogastrique sur le cœur, l'action sécrétrice de la corde du tympan, l'action vasoconstrictrice du sympathique cervical, on recourt à cette stimulation itérative, assez mal réglée, mais efficace, que donne l'appareil d'induction avec son trembleur en marche. Et l'étudiant qui, ayant à faire l'une de ces démonstrations comme épreuve pratique, emploierait, soit le choc d'induction isolé, soit le courant de pile fermé une seule fois, recevrait sûrement une mauvaise note. Tandis que pour une épreuve de myographie, quand il s'agit de stimuler le gastrocnémien de la grenouille par le sciatique et d'enregistrer la secousse, on emploie non moins classiquement un choc d'induction isolé... ; dans la pratique physiologique, cela fait deux catégories distinctes d'excitabilité... En fait, les nerfs *itératifs* agissent autrement que le sciatique comme nerf moteur du gastrocnémien, et il y a beaucoup de renseignements à tirer de leur étude ».

L'excitation unique est en effet le propre des transmissions rapides et localisées aux synapses anatomiquement différenciées, celles où le mécanisme de transmission est physique, ou s'effectue par un intermédiaire chimique fugace et localisé à action ponctuelle. Au contraire, l'excitabilité itérative caractérise les transmissions lentes diffuses de la vie de nutrition, où la libération d'un médiateur chimique à action prolongée et étendue, est démontrée.

La nécessité de sommer les excitations est d'ailleurs en parfait accord avec cette conception : chaque influx libère à la périphérie un quantum de médiateur insuffisant par lui-même, mais qui, ajouté au reste des quanta libérés précédemment ou par la suite, finit par déclencher la réponse. ROSENBLUETH et MORISON (1934) ont comparé l'action sur la membrane de la stimulation du nerf et de l'injection d'adrénaline. L'amplitude de la contraction est fonction d'une part de la fréquence des stimulation du sympathique, d'autre part de la quantité d'adrénaline utilisée. Les deux courbes sont superposables en ajustant convenablement l'échelle des abs-

cisses. La stimulation du nerf avec une fréquence donnée produit la même contraction que l'application directe d'une certaine quantité d'adrénaline. On peut donc supposer que la stimulation du nerf agit précisément en provoquant la formation de cette quantité d'adrénaline, chaque stimulus en libérant une quantité donnée et ces quantités successives s'additionnant. « L'accord manifeste des lois quantitatives de l'excitabilité itérative avec un phénomène non prévu lors de leur établissement est un argument sérieux pour leur valeur objective ».

2. — CHRONAXIE ET TEMPS DE SOMMATION.

Dans le cas des nerfs itératifs, ainsi que l'a établi L. LAPICQUE, l'intensité nécessaire pour obtenir le seuil, ou le voltage liminaire qui lui est proportionnel, les résistances étant constantes, est fonction de trois variables, le temps t de passage d'une excitation, la fréquence ou rythme des excitations ou son inverse l'intervalle ε des excitations et enfin le nombre n des excitations :

$$I = f(t, \varepsilon, n)$$

1° LE TEMPS. — Si on fixe l'intervalle et le nombre des excitations et qu'on fasse varier la durée des excitations, on obtient une courbe analogue à celle des appareils neuromusculaires de la vie de relation. Pour des temps de passage petits et dont la valeur absolue dépend de l'objet considéré, le voltage liminaire est élevé, il diminue quand le temps de passage augmente jusqu'à une valeur minima qu'il conserve alors quelque grand que soit le temps de passage (fig. 1).

On peut donc déterminer ici encore une *rhéobase* ou un *voltage rhéobasique* atteint pour une durée de passage de chaque excitation égale au *temps utile*, temps mal déterminable en raison de la forme de la courbe, et pour un voltage double du voltage rhéobasique, une durée de passage qui sera la *chronaxie*.

Il a pu être démontré que la chronaxie ainsi déterminée est, comme toujours, la chronaxie du nerf excité, au niveau de la cathode. Seule une action localisée en ce point, par exemple un refroidissement, peut la modifier.

Cette chronaxie se retrouve identique, quel que soit le nombre ou l'intervalle des excitations utilisé. Seule la valeur de la rhéobase varie. Il est d'usage afin d'avoir un voltage

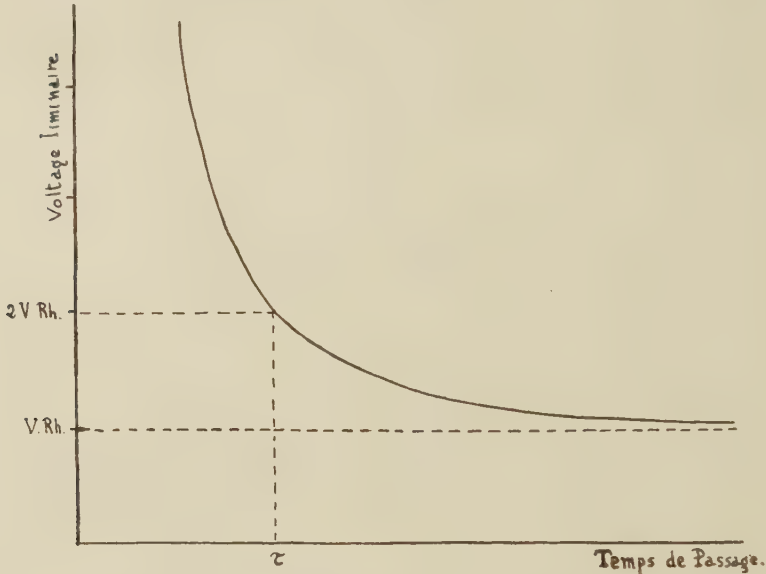


FIG. 1. — Loi d'excitabilité en fonction du temps.
(V. Rh., voltage rhéobasique ; τ , Chronaxie.)

rhéobasique faible, comme nous le verrons, de mesurer la chronaxie en se servant d'un grand nombre d'excitations à intervalle petit.

Dans le cas des nerfs itératifs, la technique utilisant comme stimuli des ondes de décharge de condensateurs, la chronaxie n'est pas obtenue directement, mais se calcule aisément par la formule classique :

$$\tau = 0,37 R C_w$$

où τ est la chronaxie exprimée en sec., R la résistance du circuit d'excitation, C_w la capacité chronaxique et 0,37 le coefficient qui relie la durée de l'onde de décharge à celle d'une onde rectangulaire dans les mêmes conditions.

Nous rappellerons également que la notion classique d'excitabilité a pu être reliée aux paramètres, rhéobase a et chronaxie τ de la loi d'excitabilité (LASSALLE). Moins un nerf

nécessite d'énergie pour son excitation et plus il est excitable. D'autre part, l'énergie est proportionnelle au carré de l'intensité multiplié par le temps, elle sera donc mesurée dans le cas de l'excitation par $a^2\tau$ et l'excitabilité variera comme $1/a^2\tau$.

Comme le font remarquer justement RÉGNIER et QUEVAUVILLER, « il faut insister sur le fait qu'il est la plupart du temps inexact d'admettre que baisse de chronaxie signifie immanquablement augmentation d'excitabilité et *vice versa*... Pour obtenir une expression acceptable de la variation de l'excitabilité, il faut tenir compte non seulement de la variation de la chronaxie, mais encore au moins de la variation de l'autre paramètre de l'excitabilité, la rhéobase ».

Mais si la connaissance de la rhéobase physiologique serait particulièrement intéressante, il faut reconnaître qu'usuellement les variations de rhéobase sont sous la dépendance prédominante de contingences expérimentales qui leur ôtent une grande partie de leur intérêt. La chronaxie elle-même, si elle ne nous permet pas une détermination de l'excitabilité, « traduit par elle-même un état et très probablement un état physico-chimique de la cellule, et sa variation exprime le changement de cet état ».

2° LE NOMBRE. — Mais la loi dite *d'excitation* et les deux paramètres (rhéobase et chronaxie) qu'elle comporte ne suffisent pas à l'analyse de l'excitabilité d'un appareil itératif. Il y a lieu d'examiner en outre comment varie l'intensité liminaire en fonction, d'une part de la fréquence des excitations, d'autre part de leur nombre. Les lois obtenues sont les *lois de sommation* (fig. 2).

Si on se fixe la durée de l'excitation et l'intervalle entre les excitations, on peut étudier les variations du voltage liminaire en fonction du nombre des excitations, la *loi des nombres* ainsi obtenue a une forme analogue à la loi d'excitation, le voltage liminaire décroît quand le nombre des excitations augmente jusqu'à un certain minimum auquel il se maintient quelque grand que devienne le nombre des excitations. Le nombre minimum d'excitations pour lequel on obtient ce voltage minimum est le point caractéristique de la courbe.

Plus ce nombre caractéristique sera grand et plus la sommation sera importante. Du côté des nombres faibles, la

courbe devient asymptote à la verticale d'abscisse 1, il n'y a pas de réponse à l'excitation unique. Dans un système fortement itératif, la courbe est très redressée, et en diminuant le nombre des excitations, il faut augmenter considérablement le voltage pour conserver l'efficacité, très vite il devient impossible d'obtenir une réponse, quel que soit le voltage. L'augmentation du nombre des excitations entraîne une diminution de voltage qui est en quelque sorte une économie de sommation d'autant plus forte que le système est plus itératif.

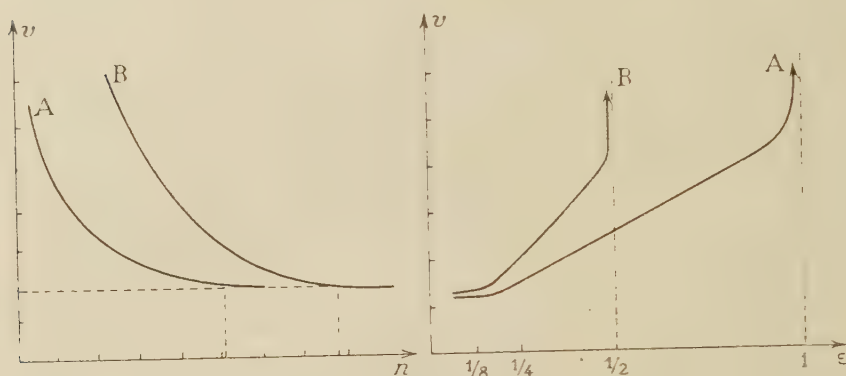


FIG. 2. — Loi des nombres (à gauche) et loi des intervalles (à droite).
B. est un système plus itératif que A.

A partir du nombre des excitations n et de leur intervalle ε exprimé en secondes, on peut calculer le temps que dure la sommation pour être efficace, c'est évidemment le produit $n\varepsilon$. La part qui revient dans ce temps à la durée des excitations est toujours bien plus faible que celle qui revient aux intervalles entre ces excitations.

Si au lieu de porter en abscisses le nombre des excitations on y porte $n\varepsilon$, le temps de la sommation efficace, on obtient une valeur minima de ce temps de sommation qui donne le minimum de voltage ; elle correspond au nombre minimum multiplié par l'intervalle utilisé. La loi des nombres ainsi modifiée est devenue une *loi des temps*.

La loi des nombres se détermine habituellement pour une capacité égale à la capacité chronaxique. Avec d'autres capacités on aurait une loi de forme voisine avec surtout des va-

leurs différentes pour les divers voltages. Si maintenant nous envisageons ce que devient la loi des nombres quand on utilise pour la déterminer des intervalles différents, on constate d'une part que pour un nombre donné, le voltage liminaire est d'autant plus élevé que l'intervalle est plus grand, d'autre part, que le minimum de voltage se produit pour des nombres différents : pour des excitations fréquentes, à intervalle petit, il faut beaucoup d'excitations pour obtenir ce minimum ; avec des excitations espacées, à grand intervalle, il faudra au contraire bien moins d'excitations, la valeur absolue du voltage liminaire différant dans les deux cas. Mais on trouve que ce qui est constant, c'est le temps de sommation ne correspondant à ce minimum de voltage. Les diverses lois des temps présentent leur minimum pour le même temps de sommation. Ce temps de sommation est caractéristique du système itératif considéré, c'est lui que LAPICQUE a appelé *temps de sommation* Θ . Un système sera d'autant plus itératif que son temps de sommation sera plus élevé.

3° L'INTERVALLE. — Fixons-nous maintenant la durée de l'excitation et le nombre des excitations et étudions les variations du voltage liminaire en fonction de l'intervalle. La courbe obtenue présente en gros la même allure que les précédentes, c'est une loi des rythmes ou loi des intervalles. Le voltage liminaire décroît quand la fréquence augmente, ou quand l'intervalle diminue. Il est en général infini pour la fréquence 0 ou l'intervalle ∞ (pas de réponse à l'excitation unique) ; il acquiert une valeur mesurable pour une valeur donnée de la fréquence, peu déterminable avec précision, puis il décroît. Enfin pour une fréquence grande ou un intervalle petit, il atteint une valeur minima, qui correspond au début de la phase réfractaire. C'est l'économie de voltage due à la sommation ou, ce qui revient au même, la pente de la courbe et le point de passage à l'infini qui caractérisent un système donné ; plus la courbe est redressée, plus le passage à l'infini se fait pour un intervalle plus faible et plus la sommation sera forte. Il faut noter que la courbe est en général rectiligne dans la majeure partie de son trajet.

La loi d'intervalles se détermine usuellement en utilisant la capacité chronaxique et le nombre minimum d'excitations correspondant à chaque intervalle. Afin de ne pas changer ce nombre à chaque fois au cours de la détermination de la

loi, on se fixait autrefois le nombre d'excitations qui donnait le voltage minimum à l'intervalle le plus petit utilisé. Aussi était-on amené à employer pour les intervalles les plus grands, un nombre d'excitations bien plus élevé que le nombre nécessaire. Ainsi a-t-on adopté de se placer toujours au temps de sommation.

Alors que la loi de nombres permet de déterminer le temps de sommation chiffre caractéristique, dont on peut suivre les variations, les diverses lois d'intervalles ne peuvent être comparées que d'après leur pente, un système étant d'autant plus itératif que sa loi est plus redressée. La détermination exacte des voltages liminaires correspondant à chaque intervalle aura donc ici une grande importance. En particulier, ne pourront être comparées que deux lois qui auront été prises en utilisant la capacité chronaxique et le temps de sommation du système considéré. Supposons que la capacité chronaxique ait varié, sans que le temps de sommation ait changé et qu'on veuille déterminer une nouvelle loi d'intervalles en gardant la même capacité, ou inversement si c'est le temps de sommation qui a changé et qu'on détermine la seconde loi avec le même temps de sommation, on pourra croire à des modifications inexacts de la loi d'intervalles.

Outre sa rhéobase et sa chronaxie, un système itératif sera donc caractérisé par l'allure de ses lois de sommation, ou plus simplement par son temps de sommation. L'étude de l'excitabilité du système, en appliquant les excitations sur le nerf, conduit à la reconnaissance de deux constantes de temps : une *chronaxie* et un *temps de sommation*.

Nous avons vu que la chronaxie était caractéristique de l'excitabilité de la fibre nerveuse elle-même ; à quoi correspond le temps de sommation ?

Les lois de sommation, le temps de sommation caractérisent la transmission entre nerf et organe d'aboutissement ; leur valeur dépend de l'excitabilité de cet organe. Ceci a été montré tout d'abord par L. et M. LAPICQUE dans le cas d'un système itératif particulier qui n'appartient pas à la vie de nutrition, le réflexe médullaire croisé chez la grenouille spinale. Le nerf est ici formé par les fibres centripètes du sciatique et l'organe d'aboutissement par la moelle. Un refroidissement du nerf ne modifie que sa chronaxie, sans altérer

le temps de sommation, au contraire le refroidissement de la moelle laisse inchangé la chronaxie et fait varier le temps de sommation.

Dans le domaine de la vie de nutrition, les recherches de A. et B. CHAUCHARD ont établi le caractère périphérique, lié à l'organe d'aboutissement des lois de sommation : seul le refroidissement de la glande modifie le temps de sommation mesuré sur la corde du tympan, alors que le refroidissement du nerf n'en modifie que la chronaxie. De nombreux corps sont sans action sur la chronaxie des systèmes itératifs, ils n'agissent donc pas sur le nerf, mais modifient le temps de sommation, action qui ne peut être alors considérée que comme périphérique. Le cas est particulièrement net sur des organes où il est possible de suivre parallèlement l'excitabilité indirecte par le nerf et l'excitabilité directe, ce qui arrive notamment pour la rate.

Une preuve supplémentaire est donnée par l'expérience de A. et B. CHAUCHARD (1925) : on obtient le même temps de sommation en envoyant les stimuli en deux points différents du nerf. La sommation ne se fait donc pas au point excité, mais plus loin dans le sens de l'influx nerveux.

3. — HETEROCHRONISME DES SYSTEMES ITERATIFS.

Sur quelle base repose cette profonde distinction qu'il est possible d'établir entre nerfs qui répondent à l'excitation unique et nerfs itératifs ? L'expérience montre que les systèmes neuroeffecteurs où l'excitation unique est efficace sont des systèmes *isochrones*, ou tout au moins *homochrones*, c'est-à-dire que le nerf et l'organe d'aboutissement ont la même chronaxie ou des chronaxies voisines. Nous ne reviendrons pas ici sur les expériences qui ont établi cette loi aujourd'hui démontrée et contre laquelle aucune objection expérimentale n'a triomphé. Rappelons simplement que l'apparition d'un hétérochronisme trop considérable empêche la transmission tant à la jonction neuromusculaire qu'à la synapse ganglionnaire. Cette condition d'isochronisme pour la transmission de l'onde d'influx a pu d'ailleurs être déterminée théoriquement. Une onde électrique de forme analogue

à l'influx nerveux (dispositif du double condensateur de L. LAPICQUE) et d'intensité limitée comme celle de l'influx (loi du tout ou rien) ne sera efficace que si sa durée est voisine du temps utile du tissu excité ; il doit exister un accord entre la constante chronologique de l'onde excitante et celle du tissu. Comme la durée de l'onde d'influx est proportionnelle à la chronaxie du nerf, on voit que la condition d'efficacité de l'influx considéré comme stimulus électrique sera précisément la loi d'isochronisme. Ceci est un argument de poids en faveur d'une transmission physique, puisque la transmission est régie physiologiquement par la même loi que la transmission physique de l'onde d'influx.

Les systèmes itératifs, où l'excitation unique est inefficace, doivent donc être des systèmes *hétérochrones*, des systèmes où il existe une grande différence de chronaxie entre nerf et éléments excités, et c'est cet hétérochronisme qui doit être responsable du caractère itératif de ces systèmes. La preuve de cet hétérochronisme nous est fournie directement dans le cas des appareils innervés par le système autonome, où l'organe terminal est accessible à l'excitation électrique directe. On peut alors mesurer sa chronaxie à l'aide d'une excitation unique, tandis que celle du nerf ne peut se déterminer que par répétition des excitations.

Ainsi, pour les appareils vasomoteurs, alors que la chronaxie des fibres nerveuses est de l'ordre de 2 m.sec. sur le sciatique de grenouille (L. et M. LAPICQUE, BOIGEY, G. KOENIGS), la chronaxie des muscles vasculaires est de l'ordre de 1 sec. (L. et M. LAPICQUE, 1924). Une différence analogue existe pour les systèmes pigmentomoteurs.

Dans le cas de la rate, la chronaxie est de 1,5 sec. mesurée directement sur cet organe (A. et B. CHAUCHARD, 1926), alors que le nerf splénique a une chronaxie de 3 m.sec.

Plus le système est itératif, plus le temps de sommation est long et plus également est marqué l'hétérochronisme entre le nerf et l'organe. Ainsi dans le cas de la rate que nous venons de voir, le temps de sommation est de 6 sec. ; sur le pneumogastrique cardiaque, le temps de sommation est de 3 sec., la chronaxie du nerf est de 1 m.sec., celle du myocarde est d'environ 2 m.sec. pour le ventricule. Une augmentation élective de la chronaxie de l'organe augmentant l'hétérochronisme avec le nerf, allonge le temps de somma-

tion ; ainsi l'atropine, qui augmente la chronaxie ventriculaire, augmente le temps de sommation sur le pneumogastrique cardiaque (A. et B. CHAUCHARD) ; l'adrénaline, qui diminue la chronaxie de la rate, diminue le temps de sommation sur le nerf splénique (ANGELESCO et A. et B. CHAUCHARD), etc...

4. — SOMMATION DIRECTE ET INDIRECTE.

Mais le rôle de l'hétérochronisme dans la nécessité de l'itération est apparu plus clairement grâce à l'étude de l'*addition latente* de Ch. RICHET. Quand on stimule un muscle lent à grande chronaxie par un stimulus très bref par rapport à la chronaxie, il est un autre moyen d'augmenter l'efficacité, de diminuer le voltage liminaire que l'allongement du stimulus, c'est de réitérer les stimuli. L'étude du phénomène, étude entreprise par L. et M. LAPICQUE, puis A. et B. CHAUCHARD, a conduit à l'établissement de lois de sommation analogues à celles des systèmes itératifs. L'interprétation en est plus facile, car nous avons affaire à une sommation directe où le stimulus agit sur l'élément excitable, et non pas comme précédemment à une sommation indirecte, par l'intermédiaire de l'influx nerveux. La seule différence est qu'ici nous pouvons élever à volonté l'intensité, et le stimulus isolé est efficace, tandis que dans le cas des nerfs itératifs, le stimulus isolé était inefficace. C'est que, dans ce dernier cas, ce sont les influx successifs qui additionnent leurs effets sur l'organe et que nous ne pouvons faire varier leur intensité (tout ou rien). Si nous pouvons néanmoins compenser dans une certaine limite la diminution d'efficacité due à la diminution du nombre de stimuli ou à l'augmentation de leur intervalle, en augmentant l'intensité de ces stimuli, c'est que vraisemblablement on stimule ainsi des fibres de plus en plus nombreuses du nerf (SCHRIEVER et PERSCHMANN, L. LAPICQUE), ce qui augmente l'efficacité vis-à-vis de l'organe d'aboutissement. Mais une fois toutes les fibres excitées, l'augmentation d'intensité du stimulus sera sans effet.

Or, ce qui conditionne la valeur de l'économie de somma-

tion dans l'addition latente, c'est le degré d'hétérochronisme entre le stimulus et l'organe. Pour les stimuli de durée voisine du temps utile ou même de la chronaxie de l'organe, il y aura peu d'économie de sommation, l'addition latente sera peu marquée. Elle sera de plus en plus forte pour des stimuli de plus en plus brefs par rapport à la chronaxie. On peut également ici mesurer un temps de sommation (A. et B. CHAUCHARD, P. et J. CHAUCHARD).

Le temps de sommation est d'autant plus grand que l'hétérochronisme entre stimulus et organe est plus considérable. Deux moyens permettent de faire varier le temps de sommation : tout d'abord modifier la durée du stimulus ; quand celle-ci diminue, le temps de sommation augmente ; d'autre part, changer la chronaxie de l'organe, soit qu'on étudie le temps de sommation pour un stimulus donné, d'organes à chronaxie différente, soit, plus simplement, qu'on modifie la chronaxie de l'organe utilisé par action pharmacologique. Plus la chronaxie de l'organe se rapproche de la durée du stimulus et plus le temps de sommation diminue.

C'est donc bien à l'hétérochronisme existant entre nerf et organe qu'il faut attribuer les lois de sommation des systèmes itératifs. Mais comme la chronaxie du nerf est ici faible vis-à-vis de celle de l'organe, les variations de chronaxie du nerf n'interviennent pratiquement pas sur les valeurs du temps de sommation. Celui-ci sera donc lié essentiellement aux variations d'excitabilité de l'organe d'aboutissement. Ainsi dans le cas d'un système où la chronaxie du nerf est de 1 m.sec. et celle de l'organe de 1 sec., si la chronaxie du nerf double ou triple, c'est une faible variation par rapport à l'écart qui continue à séparer toujours la chronaxie du nerf de celle de l'organe. Au contraire si c'est la chronaxie de l'organe qui double ou triple, on conçoit que l'effet sera considérable sur le temps de sommation :

Normal	Nerf 1	organe 1000
Premier cas	Nerf 3	organe 1000
Deuxième cas	Nerf 1	organe 3000

Signalons encore sans y insister que L. LAPICQUE a pu établir une théorie de l'addition latente et que cette théorie s'applique également aux nerfs itératifs. Les choses se pas-

sent comme si chaque stimulus, ou, pour les nerfs itératifs, chaque influx, laissait à son point d'aboutissement périphérique un certain quantum d'excitation, qui se dissipe exponentiellement avec le temps et auquel viennent s'ajouter les quanta fournis par les excitations suivantes. Tous les reliquats d'excitation s'additionnent et quand la somme atteinte est suffisante, la réponse se produit du côté de l'organe. L. LAPICQUE a pu relier la constante de décroissance exponentielle z de l'état d'excitation qui paraît être en même temps la constante générale de l'excitabilité, d'une part au temps de sommation, d'autre part à la chronaxie de l'organe.

5. — EXCITATION ITERATIVE ET TRANSMISSION CHIMIQUE.

Ce qui caractérise les systèmes neuroeffecteurs de la vie de nutrition, c'est donc d'être des systèmes itératifs où la transmission s'effectue entre éléments hétérochrones, suivant une mécanisme qui n'est pas la transmission physique d'une onde d'influx.

Du point de vue des actions pharmacologiques, l'étude quantitative de l'excitabilité itérative (chronaxie et temps de sommation) nous permet, en prenant nos mesures uniquement sur le nerf à distance de l'organe, de déterminer si l'action s'exerce sur cet organe ou sur le nerf lui-même. Alors que dans la vie de relation, où l'excitation unique est efficace, les agents pharmacologiques agissent en bloquant la transmission dès qu'ils ont réalisé un hétérochronisme trop considérable, ici nous n'aurons pas de tels blocs brutaux de transmission si l'action pharmacologique est assez ménagée, mais simplement des variations dans un sens ou dans l'autre du temps de sommation. Une diminution excessive de cette constante pourra nous approcher des conditions d'efficacité de l'excitation unique ; une augmentation excessive par contre amènera une inexcitabilité apparente du nerf, dont le fonctionnement ne sera réellement pas troublé, mais dont les influx restés normaux seront inefficaces vis-à-vis d'un organe profondément intoxiqué.

Comme ces variations de temps de sommation traduisent

les modifications d'excitabilité de l'organe d'aboutissement, on pourra déduire celle-ci de la mesure du temps de sommation. Ceci sera particulièrement précieux quand l'excitabilité de l'organe, pour quelque motif que ce soit, ne sera pas accessible directement. Il en est ainsi par exemple pour la glande sous-maxillaire qui ne semble pas réagir à la stimulation électrique directe.

Ainsi l'étude de l'excitabilité itérative d'un nerf autonome apporte plus de renseignements que celle de l'excitabilité d'un nerf volontaire, cette dernière ne nous renseignant que sur le nerf lui-même ou sur la possibilité ou la non possibilité de la transmission sans nous renseigner sur le sens des modifications périphériques.

Mais l'étude de l'excitabilité itérative peut-elle nous permettre de pénétrer plus avant dans le mécanisme de la transmission ? Chaque influx libérerait un quantum d'excitation. Que se cache-t-il sous cette expression ? Comme nous l'avons déjà remarqué, « rien de plus simple que de remplacer dans la théorie de ces nerfs, cette grandeur qualitativement non définie... par un quantum d'excitant humoral, celui-ci étant produit en quantité fixe à chaque stimulus nerveux, et se dissipant à la fois par diffusion et par destruction sur place, phénomènes reconnus. L'accumulation intégrale, et par conséquent, l'efficacité, peut très bien suivre la loi exponentielle vérifiée par l'expérience. Mais cette loi est la même dans le cas d'addition latente sur un muscle lent, où il semble bien que le stimulus électrique frappe directement l'élément musculaire. Y aurait-il donc en ce cas aussi production d'un excitant chimique comme dans le cas des nerfs autonomes ? Ou bien s'agit-il de deux phénomènes essentiellement distincts, mais dont les lois de disparition seraient homothétiques, à l'approximation des expériences ? C'est possible car il s'agit d'une loi exponentielle, banale en première approximation » (L. LAPICQUE). Nous sommes conduits à admettre que la nature mal définie de ce qui se somme dans le cas de l'addition latente réside en un processus intermédiaire entre le processus primaire de l'excitation et la contraction (processus colloïdal ou chimique), « déclenché par le stimulus bref sous-liminaire, se développant suivant un déroulement chronologique particulier sans atteindre le seuil de la

contraction s'il reste isolé, mais pouvant arriver à ce seuil, quand son résidu s'additionne avec l'effet de nouveaux stimuli ».

« La plus grave difficulté, concluait L. LAPICQUE en 1934, est l'intervention, dans les phénomènes de sommation, de la chronaxie de l'organe stimulé indirectement ». S'il est facile de relier la notion d'un temps de sommation à celle de la libération d'un nombre suffisant de quanta de médiateur chimique, il ne semble pas aisé de concevoir le rôle de l'hétérochronisme dans le phénomène.

Pourtant une explication aurait pu être recherchée dans le fait que les médiateurs chimiques provoquent des modifications de la chronaxie des éléments innervés (H. FRÉDÉRICQ), modifications qui retentissent sur le temps de sommation comme A. et B. CHAUCHARD l'ont montré dans le cas de la corde du tympan et de la glande sous-maxillaire.

En fait, ce qui empêchait le plus de tirer des conclusions générales dans le domaine de l'excitabilité itérative, c'est que peu de systèmes avaient été encore étudiés dans le détail. Nous n'avons pas l'intention ici de faire un historique des principaux travaux entrepris dans le domaine de la vie de nutrition avec cette technique ; ce rappel sera mieux fait à propos de chaque cas que nous allons envisager. D'autre part, on trouvera les indications voulues dans la bibliographie à la fin du volume. De nombreux travaux ont été entrepris en prenant comme sujet d'études le réflexe médullaire itératif de la grenouille spinale. C'est sur ce matériel, ainsi que dans le cas de l'addition latente, que furent d'abord précisées les lois de sommation (L. et M. LAPICQUE, 1910-1912). Les premiers nerfs de la vie de nutrition étudiés furent : les nerfs vasoconstricteurs de la patte de grenouille (LAPICQUE et BORGEY, G. KOENIGS, 1912). Depuis 1921, A. et B. CHAUCHARD se consacrèrent à cette question, en opérant presque uniquement sur le Chien ; ils fixèrent les caractéristiques d'excitabilité de divers systèmes itératifs (corde du tympan sécrétoire, vasoconstricteurs et vasodilatateurs divers, pneumogastrique cardiaque et intestinal, nerf splénique, nerfs de la vessie, nerfs de la pupille). Seuls ou avec divers collaborateurs ils étudièrent l'influence de divers facteurs physiologiques (section du nerf, saignée, asphyxie, etc...) ou pharmaco-

logiques (atropine, adrénaline, ion Ca, etc...) sur certains de ces nerfs.

Partant de ces données, une étude systématique restait à entreprendre ; il fallait d'une part considérer non pas un système itératif isolément mais, dans le cas d'un même organe, parallèlement l'excitabilité du nerf inhibiteur et du nerf accélérateur, d'autre part sur ces deux systèmes les modifications apportées par une série de poisons électivement choisis, soit d'après leur action générale dans le système autonome, soit des poisons plus électifs sur l'appareil considéré, mais appartenant à des groupes antagonistes, excitants et inhibiteurs. C'est à une telle recherche qu'est consacré ce travail.

Parmi les données précédemment acquises, nous voulons simplement signaler ici les deux ordres de faits suivants :

1° Les nerfs inhibiteurs comme les nerfs activateurs sont des nerfs itératifs et présentent un temps de sommation lié à l'excitabilité de l'organe d'aboutissement.

2° Tous les nerfs du système nerveux autonome ne sont pas, nous l'avons vu, également itératifs. Mais il en est qui peuvent répondre à l'excitation unique, et non pas une petite réponse discutable, comme celle que nous rappelions au début de ce chapitre, mais une réponse aussi notable que celle qu'ils fournissent en réitérant les excitations. Ainsi le sympathique iridodilatateur ou moteur de la membrane nictitante (KLEITMANN et A. et B. CHAUCHARD), le sympathique vésical (ABUREL et A. et B. CHAUCHARD) peuvent, suivant les circonstances (anesthésiques notamment), répondre soit à l'excitation unique, soit seulement à des excitations réitérées.

D'autres nerfs, même, répondent en permanence comme les nerfs volontaires à l'excitation unique : nerfs parasympathiques de l'œil et de la vessie.

Il semble bien que, dans tous les cas, il s'agit de systèmes où l'hétérochronisme entre nerf et organe est faible ou nul.

Il est intéressant de remarquer que ce sont précisément les cas dans lesquels une transmission mixte, d'abord physique, puis chimique, a été invoquée. L'étude de leur excitabi-

lité montre qu'il s'agit de cas particuliers. Ceci indique qu'il n'existe pas entre le domaine de l'excitabilité itérative et le domaine volontaire une différence irréductible, mais on peut plutôt considérer qu'il s'agit d'une série continue avec différenciation des mêmes mécanismes dans deux sens opposés.

DEUXIÈME PARTIE

**Recherches Systématiques
sur les Appareils Itératifs**

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

1. — CIRCUIT D'EXCITATION ITERATIVE.

L'appareillage que nous avons employé pour étudier les paramètres (chronaxie et temps de sommation) des systèmes itératifs constitue le circuit d'excitation itérative aujourd'hui classique. Aussi ne nous étendrons-nous pas longuement sur sa description. C'est le circuit usuel de mesure de la chronaxie par décharges de condensateurs, où la clé à double contact permettant la charge et la décharge successive du condensateur est actionnée par un dispositif assurant un nombre voulu de décharges par seconde, à une fréquence réglable bien déterminée.

Pour cela divers procédés ont été employés, soit anciennement (diapasons avec archet de GUILLET, roue à goupilles de MAREY), soit actuellement (itérateur WALTER, etc...). Nous avons utilisé, dans toute la série de nos recherches, le cylindre à cames de LAPICQUE.

Une source de courant continu de 110 volts au minimum, afin de ne pas être limité par le voltage, est reliée aux extrémités d'un réducteur de potentiel R (figure 3) constitué par une gouttière en bois remplie de SO_4Zn à saturation et comportant à chaque bout deux électrodes de zinc. On prélève à l'aide d'un curseur une fraction connue du voltage qui sert à charger les condensateurs C. On peut avantageusement remplacer l'encombrante gouttière par une cuve verticale remplie de la même solution de SO_4Zn ; les électrodes d'arrivée du courant étant des fils de zinc, l'un à la partie supérieure de la cuve, l'autre conduit sous tube de verre (isolant) au fond de la cuve; le curseur constitué par un fil de

zinc est alors mobile verticalement et commandé à l'aide d'une ficelle passant sur une poulie de renvoi. Cet appareil dont nous nous sommes servi, dans nos dernières expériences, avait été conçu par LAPICQUE pour son étude de la polarité médullaire.

Les condensateurs de précision sont groupés en une bat-

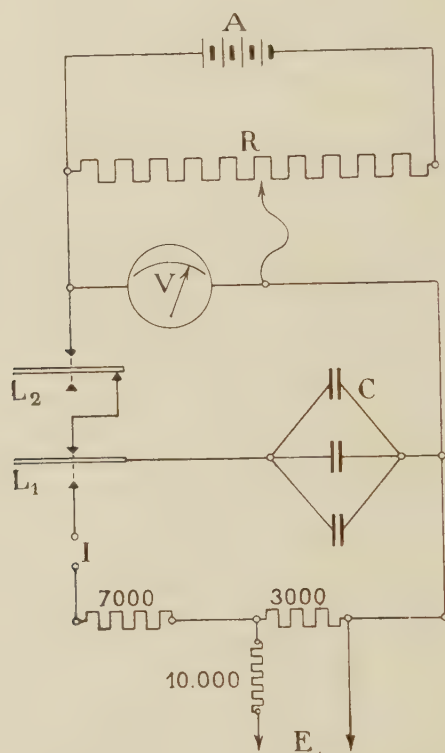


FIG. 3.

Schéma du circuit d'excitation itérative.

terie dont les capacités s'échelonnent de 1 à 2.000 m μ F. En outre, on dispose d'une série d'éléments de 1 ou 2 μ F que l'on met en circuit pour la mesure de la rhéobase (au total 6 μ F).

Le cylindre à cames (non représenté sur le schéma) est un cylindre enregistreur qui porte sur sa surface dans sa

moitié gauche des plots de métal diversement espacés suivant des circonférences parallèles : la première en contient 12, la seconde 8, puis les autres 6, 4, 3, 2, 1. Le cylindre est relié à un moteur à régulateur qui, par un jeu de poulies, imprime au cylindre la rapidité voulue. Pour des raisons de commodité, il y a intérêt à fixer cette vitesse à 1 tour à la seconde, de cette manière, les intervalles entre les excitations sont de $1/12$, $1/8$, etc..., de seconde. L'établissement de la loi des nombres est alors facilité en ce sens qu'il suffit de compter les tours du cylindre pour savoir combien il a été fait d'excitations et pendant combien de secondes on a répété ces excitations.

La charge du condensateur et sa décharge dans la préparation sont obtenues par la manœuvre d'une clef à double contact L_1 montée sur un support mobile parallèlement au cylindre. Le circuit est constitué de telle sorte que la charge se fait quand le levier est relevé par le plot jusqu'à toucher le contact supérieur, la décharge quand il retombe par son poids sur le contact inférieur, ce qui permet d'obtenir un courant à début brusque.

Sur la moitié droite du cylindre ont été appliquées parallèlement aux séries de plots, des bandes métalliques d'un relief égal à celui des plots, sur lesquelles vient porter le levier d'une deuxième clef à double contact L_2 . Cette clef disposée dans le circuit d'utilisation interrompt ce circuit quand elle est soulevée par la bande. Avec des bandes de longueurs différentes, on peut par ce montage dit « en commutateur » éliminer à volonté dans une série une ou plusieurs excitations portées à un intervalle donné. Par exemple, il sera possible de ne répéter une excitation, à l'intervalle de $1/12$ de seconde que 2, 3, 4 fois, etc..., seulement, avec la plus grande précision, ce qui est parfois nécessaire pour obtenir certains points d'une loi de sommation en fonction des nombres. Enfin un interrupteur I intercalé sur un des fils du circuit d'utilisation permet de fixer le début des excitations qui ne doivent commencer que lorsque le moteur aura atteint son régime. Le jeu de cet interrupteur permet de maintenir l'excitation pendant un certain nombre de tours du cylindre, déterminable grâce à un repère porté sur celui-ci.

Indiquons que L. LAPICQUE a réalisé un modèle plus per-

fectionné de clé à double contact à galets (voir description dans « L'excitabilité itérative ». HERMANN, 1936).

La décharge des condensateurs s'effectue à travers une résistance de 10.000 ohms, une partie de cette résistance, soit 3.000 ohms, shuntant la résistance du nerf augmentée de 10.000 ohms ; grâce à ce système de shuntage, la résistance inconnue de la préparation est éliminée. Il devient possible de passer de la valeur de la capacité chronaxique C_w , capacité liminaire pour le double de la rhéobase à la chronaxie τ , en appliquant la formule :

$$\tau = 0,37 \ R C_w$$

où R est la résistance du circuit d'excitation et 0,37 un coefficient de passage déterminé expérimentalement et retrouvé théoriquement. Avec $R = 10.000$ ohms, on aura :

$$\tau \text{ (msec)} = \frac{0,37}{100} C_w \text{ (m}\mu\text{F)}$$

on peut introduire ou supprimer à volonté ces diverses résistances à l'aide de fiches. En déshuntant, on aura des voltages liminaires plus faibles permettant la mesure de la capacité chronaxique, si le voltage liminaire était trop élevé, mais on n'a alors que des résultats comparables au cours de l'expérience et non des valeurs absolues traduisibles en chronaxies. Les résistances doivent être maintenues identiques au cours d'une même expérience.

Les électrodes employées étaient toujours des électrodes impolarisables, consistant en deux fils d'argent chlorurés distants de 1 cm. et montés sur un long manche d'ébonite tenu à la main, la cathode vers la périphérie. La partie inférieure de la pièce d'ébonite était recourbée en gouttière abritant les deux fils d'argent et une fois le nerf chargé sur les électrodes, un couvercle d'ébonite venait fermer cette gouttière, empêchant ainsi le nerf de quitter le contact des électrodes.

2. — DETERMINATION DE LA CHRONAXIE ET DU TEMPS DE SOMMATION.

La chronaxie des nerfs itératifs se mesure suivant la méthode habituelle : détermination de la rhéobase, ou, ce qui

revient au même, les résistances étant constantes, du voltage rhéobasique, c'est-à-dire du voltage liminaire pour une grande capacité stimulante ($6 \mu\text{F}$) de décharge pratiquement infinie ; doublage du voltage rhéobasique et recherche de la capacité liminaire correspondante (capacité chronaxique); nouvelle mesure du voltage rhéobasique qui devra être resté constant pour que la détermination chronaxique soit valable. Comme nous venons de le voir, le calcul de la chronaxie à partir de la capacité chronaxique n'est possible qu'en circuit shunté. Mais les valeurs de capacités chronaxiques sont par elle-même suffisantes, quand il s'agit non d'effectuer des mesures absolues, mais de suivre comparativement l'évolution d'un phénomène, par exemple d'une action pharmacodynamique.

La chronaxie est la même quels que soient le nombre et l'intervalle des excitations ; on a l'habitude de fixer ces deux facteurs pour la détermination de la rhéobase et de la chronaxie, de telle sorte qu'on obtienne le voltage liminaire minimum. On devra donc employer un intervalle assez petit, usuellement 12 excitations par seconde, et un nombre suffisant par rapport au système itératif envisagé. En pratique, ceci revient à se mettre au temps de sommation du système considéré, celui-ci ayant été déterminé au préalable approximativement. Par exemple, pour le système itératif corde du tympan-glande sous-maxillaire où le temps de sommation est de 8 secondes, rhéobase et chronaxie se déterminent en envoyant, pendant 8 secondes, 12 excitations par seconde.

Quand il s'agit de déterminer les caractéristiques normales d'un système itératif, il est facile de déterminer, à l'aide de nombreuses mesures, les lois de sommation ; mais il n'en est plus de même lors d'actions pharmacodynamiques qui exigent des mesures rapides. Dans ce cas, on se contentera de déterminer directement le temps de sommation, c'est-à-dire la durée minima de sommation permettant d'obtenir le voltage liminaire minimum. La vitesse de rotation du cylindre étant de 1 tour par seconde, la durée de sommation se déduit aisément du nombre de tours du cylindre.

On commence par rechercher le voltage le plus petit possible permettant d'obtenir le seuil, en envoyant un grand nombre d'excitations à petit intervalle, c'est-à-dire en excitant 8 à 10 secondes au rythme de 12 excitations par se-

conde, la capacité stimulante pouvant être indifféremment la grande capacité des mesures de rhéobase ou la capacité chronaxique. Ayant trouvé ce voltage minimum, on compare les effets de sommations de plus en plus brèves, le temps de sommation est la durée la plus petite qui permet encore d'obtenir le seuil. Il importe particulièrement de bien être au minimum de voltage, car, sans cela, on pourrait obtenir un temps de sommation plus faible que le temps de sommation réel.

Il est parfois possible de déterminer rapidement une loi d'intervalles, c'est-à-dire le voltage liminaire pour différents intervalles, le nombre d'excitations étant celui qui correspond au temps de sommation, c'est-à-dire un nombre d'autant plus petit que l'intervalle est plus grand ; mais la loi ainsi déterminée n'est valable que si, en recommençant la première détermination en fin de mesures, on retrouve le même résultat qu'au début. Pour les actions pharmacologiques, il est plus sûr de s'en tenir à la détermination du temps de sommation.

3. — MARCHÉ DE L'EXPERIENCE.

Presque toutes nos expériences ont été effectuées sur le Chien ; seules celles qui concernent la membrane nictitante et la pupille ont été faites sur le Chat ou le Lapin.

Le chien était en général anesthésié au chloralose (injection intraveineuse de 10 cgr. par kilog.); dans d'autres expériences, le chien recevait quelques heures avant l'expérience une injection de morphine (1 cgr. par kilog) et était ensuite anesthésié par injection intrapéritonéale de chloral. Chez le chat, nous avons employé comme anesthésique le dial-uréthane CIBA.

La première partie de l'expérience était réservée à l'opération ; celle-ci, accomplie suivant les techniques usuelles propres à chaque cas, comportait tout d'abord la découverte du ou des nerfs extrinsèques, sympathique et parasympathique de l'organe considéré. Les nerfs soigneusement dégagés étaient chargés chacun sur un des excitateurs précédemment décrit, et les plaies étaient refermées pour empêcher le re-

froidissement, et après avoir étanché le sang, pour éviter toute diffusion du courant.

En général, et sauf étude des phénomènes de subordination, les nerfs étaient liés en amont de l'excitateur à une distance supérieure à 1 cm. Ainsi était éliminée l'influence des centres nerveux.

Le second temps de l'expérience consistait à établir le dispositif permettant d'observer la réponse de l'organe (cathétérisme du canal excréteur dans le cas de la glande sous-maxillaire, enregistrement de la pression artérielle carotidienne ou fémorale, enregistrement des contractions intestinales, etc...), suivant des procédés que nous décrirons dans chaque cas particulier.

On laissait alors l'animal se remettre du choc opératoire pendant une demi-heure à trois quarts d'heure avant de commencer les mesures.

Puis on déterminait les caractéristiques (chronaxie et temps de sommation) des systèmes itératifs considérés, en s'adressant successivement au sympathique et au parasympathique, avec un temps de repos entre l'étude des deux nerfs.

On évitait d'envoyer des excitations trop fortes nécessitant un repos prolongé et également des séries d'excitations trop fréquentes, afin de rester dans les conditions physiologiques optima.

Les mesures étaient ensuite reprises après action physiologique ou pharmacologique, et on suivait la variation des paramètres chronologiques jusqu'à leur retour à l'état normal.

Les substances étaient introduites par voie intraveineuse (saphène), dissoutes dans de la solution physiologique.

Les doses employées diffèrent des doses recommandées habituellement : nous utilisons des quantités de substance assez faibles pour ne pas provoquer de phénomène durable sur l'animal : par exemple, pour un agent excito-sécréteur, la dose employée ne devait provoquer que pas ou à peine de sécrétion de la glande. Ce n'est qu'ainsi, avec des effets minimes, qu'il est possible de prendre des mesures quantitatives. Sinon, avec les substances excitantes, toute mesure est impossible car on ne peut plus déterminer aisément les effets de l'excitation du nerf et ceux de l'excitation de l'organe lui-

même ; avec les substances paralysantes, l'un des nerfs peut devenir totalement inexcitable. Nous injections des quantités de substance de l'ordre du milligramme ou du dixième de milligramme dissoutes dans 1 à 2 cc. de solution physiologique. Avec l'acétylcholine et l'adrénaline, les doses étaient, évidemment, bien plus faibles (10 à 100 μ g).

Dans toute la série de nos expériences, et pour tous les systèmes utilisés, nous avons employé les quatre types d'agents pharmacodynamiques du système autonome : comme parasympathomimétique l'acétylcholine, parfois la pilocarpine et l'ésérine ; comme parasympatholytique, l'atropine ; comme sympathomimétique, l'adrénaline. Comme paralysant du sympathique, nous n'avons pas utilisé l'ergotamine, parce que ce corps, dans une première phase, se comporte comme un sympathomimétique, mais plutôt l'yohimbine qui est un sympatholytique type (RAYMOND-HAMET) ; accessoirement nous avons employé un sympatholytique de synthèse de la série FOURNEAU, le pipéridino-méthyl-benzodioxane (933 F).

Nous nous sommes efforcé d'étudier chacun de ces corps, de façon absolument indépendante, c'est-à-dire injecté seul sur un animal neuf, en dehors de toute autre action pharmacodynamique. Dans le cas où nous avons utilisé plusieurs corps successivement, ce fut toujours quand les mesures nous avaient montré un retour à la normale. Dans un certain nombre d'expériences, nous avons étudié le retentissement de l'action d'une substance sur une autre substance.

Mais nous avons toujours évité d'injecter avant toute étude, comme on le fait trop souvent actuellement, dans un but déterminé, des substances variées : curare, nicotine, ésérine, etc..., car une telle manière de procéder est très dangereuse, en effet aucune substance pharmacologique ne possède d'action rigoureusement élective. Quand on injecte de la nicotine, « pour bloquer les ganglions », on oublie qu'en réalité l'action de cette substance est autrement complexe et que tous les effecteurs autonomes sont également sensibles à cette substance et qu'ainsi on perturbe dangereusement toutes les conditions de l'expérience. Il en est de même de l'ésérine qu'on injecte de parti délibéré « pour inhiber la cholinestérase », alors que ce corps exerce réellement une action parasympathomimétique, action certaine bien que niée sans raison suffisante par divers auteurs.

CHAPITRE II

CONSIDERATIONS GENERALES

1. — LE RELAIS GANGLIONNAIRE.

Avant d'entreprendre l'exposé de nos résultats sur les divers systèmes itératifs, il nous faut aborder un certain nombre de points d'ordre général pour les nerfs du système nerveux autonome.

Nous avons vu que le temps de sommation était en rapport avec l'excitabilité de l'organe d'aboutissement ; en raison du parallélisme entre les variations d'excitabilité des cellules effectrices (fibres musculaires cardiaques ou fibres lisses) et les modifications du temps de sommation, il est vraisemblable de considérer l'« organe d'aboutissement » comme constitué par les fibres musculaires elles-mêmes ou dans le cas des glandes, les cellules glandulaires.

Mais le plus souvent nos investigations portent sur des fibres préganglionnaires, c'est-à-dire qu'entre le point excité et la terminaison de la fibre nerveuse au contact de la cellule effectrice, il n'y a pas continuité ; il existe un relais ganglionnaire où la fibre préganglionnaire se termine au contact du péricaryone d'une cellule ganglionnaire dont l'axone, fibre postganglionnaire, gagne la périphérie. Ce relais ne peut-il introduire une perturbation dans nos résultats et certains phénomènes que nous attribuons à l'organe d'aboutissement ne devraient-ils pas être localisés au niveau de ce relais ?

Une première preuve qu'il n'en est pas ainsi est donnée par l'étude comparée d'un même système itératif, la stimulation étant faite d'une part sur les fibres préganglionnaires, d'autre part sur les fibres postganglionnaires, on constate

ainsi les mêmes valeurs et les mêmes variations du temps de sommation.

Mais une telle recherche n'est possible que dans certains cas et surtout sur les fibres sympathiques, pour les fibres parasympathiques, le relais est périphérique, tout contre l'organe ou même dans l'épaisseur même de ses parois. Dans ces conditions, il n'est pas possible de stimuler les fibres postganglionnaires.

D'autre part, l'élément postganglionnaire aboutit-il toujours au contact des cellules effectrices ? C'est la conception classique, mais dans le cas du tube digestif, d'après les recherches de NOLF, il faudrait admettre l'existence d'un second relais et d'un troisième neurone périphérique.

Dans ces conditions, faut-il admettre qu'« on ne saurait assimiler entièrement les résultats expérimentaux obtenus » sur les divers nerfs, « les éléments nerveux sur lesquels peuvent porter les investigations n'étant ni anatomiquement ni fonctionnellement homologues » ?

Une étude détaillée de la transmission ganglionnaire montre qu'il n'en est rien ; la transmission aux synapses des ganglions autonomes est une transmission rapide et localisée comparable aux transmissions du système nerveux central ou à la transmission neuromusculaire du système volontaire. Un influx nerveux préganglionnaire donne normalement naissance à un seul influx postganglionnaire ; un nombre donné de stimuli appliqués sur les fibres préganglionnaires équivaut au même nombre de stimuli sur les fibres postganglionnaires. Si l'excitabilité de l'appareil effecteur périphérique est telle que le nerf réponde à l'excitation unique, il en est de même et sur les fibres préganglionnaires et sur les fibres postganglionnaires.

C'est que, comme nous l'avons montré, la transmission ganglionnaire est une transmission entre éléments « *homochrones* » de chronaxie voisine ; un trop grand degré d'hétérochronisme arrête la transmission. Nous avons retrouvé que la chronaxie des fibres préganglionnaires est toujours supérieure à celle des fibres postganglionnaires, ce qui avait été constaté précédemment par A. et B. CHAUCHARD et N. KLEITMAN, mais cette différence systématique n'est jamais un véritable hétérochronisme, puisque la chronaxie préganglionnaire n'atteint jamais le double de la chronaxie postganglion-

naire. Par exemple, pour les fibres iridodilatatrices chez le Lapin, la chronaxie des fibres préganglionnaires est de 0,3 à 0,5 msec; celle des fibres postganglionnaires de 0,2 à 0,4.

En conséquence, les lois de sommation ne peuvent aucunement être rapportées à une synapse ganglionnaire intermédiaire, mais uniquement à la jonction du dernier neurone avec la cellule effectrice, endroit où siège seul un hétérochronisme suffisant.

De plus, dans une transmission homochrome telle que la transmission ganglionnaire, ou les actions pharmacodynamiques laissent la transmission s'effectuer, ou elles bloquent cette transmission. Il n'y a pas, comme dans le cas des transmissions itératives, variation progressive des caractères de la transmission. Une variation du temps de sommation d'origine pharmacodynamique ne saurait être rapportée à une transmission ganglionnaire. Tant que l'« homochronisme » entre les deux neurones est suffisant, la transmission fonctionne; dès que l'hétérochronisme devient trop grand, la transmission ganglionnaire est interrompue.

Mais les agents classiquement reconnus comme excitants ou paralysants des ganglions ne peuvent-ils pas créer des processus susceptibles d'intervenir dans les phénomènes de sommation?

Nous avons, comme nous l'avons dit, reconnu que ces agents n'étaient en réalité que des modificateurs plus ou moins électifs de l'excitabilité du neurone préganglionnaire dans son entier. Ce n'est qu'après section et dégénérescence préganglionnaire que le neurone ganglionnaire modifié dans toutes ses propriétés, et notamment son excitabilité, acquiert une grande sensibilité pharmacologique.

En conséquence, hormis la faible sensibilité des neurones ganglionnaires normaux, le cas des poisons dits ganglionnaires rentre entièrement dans le cas ordinaire des poisons qui excitent ou paralysent les fibres nerveuses.

En définitive, il ne semble pas que l'existence d'un relais ganglionnaire puisse intervenir dans l'interprétation de nos résultats.

2. — MODIFICATION DE CHRONAXIE DES NERFS.

Nous avons vu, en étudiant l'excitabilité itérative, que si une modification du temps de sommation traduisait un changement d'ordre périphérique, un changement de chronaxie indiquait toujours une modification de chronaxie du nerf.

L'expérience montre que, sur le nerf comme sur tous les autres systèmes excitable, les agents excitants diminuent la chronaxie, tandis que les agents inhibiteurs l'augmentent. Par exemple, les agents dits excito-ganglionnaires diminuent la chronaxie des fibres préganglionnaires, tandis que les « paralyseurs du ganglion » augmentent la chronaxie de ces fibres. La nicotine qui exerce une action excitante, puis paralysante, modifie de même en deux phases (diminution d'abord, puis augmentation), la chronaxie. Au contraire, la spartéine, qui ne possède pas de première phase excitante, élève d'emblée la chronaxie.

Mais il faut faire des réserves à ce sujet : la première, c'est qu'une diminution excessive de la chronaxie peut aboutir à un arrêt de la conduction nerveuse, en rapport avec l'hétérochronisme trop considérable établi le long du nerf, aussi bien qu'une augmentation excessive de cette chronaxie. C'est le cas notamment des anesthésiques locaux usuels.

D'autre part, le fonctionnement nerveux est en réalité complexe, et dans le cas des diminutions de chronaxie qui coexistent avec une augmentation de la polarisation du nerf, ce qui est le cas habituel, il y a en même temps diminution de la vitesse de l'influx et augmentation de sa durée. Une partie seulement des processus nerveux est donc accélérée, comme l'indique la chronaxie ; les autres sont au contraire freinés. De plus, la tendance à l'autorythmicité du nerf n'est pas le fait uniquement des diminueurs de chronaxie, mais son déterminisme, comme l'a bien montré FESSARD, est en réalité fort complexe. Un nerf à chronaxie augmentée et un nerf à chronaxie diminuée peuvent également donner naissance à des salves d'influx.

Parmi les agents pharmacologiques qui nous ont servi de façon générale, il en est de deux catégories : ceux dont l'action porte à peu près uniquement sur l'organe effecteur et qui ne modifient pour ainsi dire pas ou très peu l'excitabilité

nerveuse : ce sont les parasympathomimétiques, les sympathomimétiques et les parasympatholytiques. D'autres corps au contraire, tout en exerçant une action importante sur l'organe d'aboutissement, modifient également l'excitabilité des nerfs. Parmi eux, nous citerons les agents dits « nicotiques », les sympatholytiques, l'ion Ca^{++} , et les décalcifiants, l'ion K^{+} .

1° Aux doses où nous les injectons, l'atropine, l'acétylcholine, la pilocarpine, l'ésérine, etc..., ne provoquent en général pas de variation de chronaxie ou de faibles variations non systématiques, et de sens variable. A doses plus élevées ou en application sur les nerfs, l'atropine augmente d'emblée les chronaxies et son action est très analogue à celle de la spartéine : l'augmentation prédomine sur les fibres préganglionnaires sympathiques. Dans ces mêmes conditions, les parasympathomimétiques ont une action diphasique analogue à celle de la nicotine (diminution, puis augmentation de chronaxie) prédominant également sur les fibres préganglionnaires sympathiques. C'est là la propriété « nicotinique » de l'acétylcholine.

Mais il faut bien noter que de telles actions n'interviennent pas dans nos expériences, où seule entre en jeu la sensibilité beaucoup plus grande des effecteurs périphériques. En particulier, l'inexcitabilité parasympathique sous l'action de l'atropine se réalise sans variation de la chronaxie nerveuse, par augmentation progressive du temps de sommation.

L'adrénaline, elle, si son action est surtout périphérique, diminue en général légèrement les chronaxies nerveuses, même aux doses faibles où nous l'employons. Avec des doses moindres, il est possible de n'avoir que des modifications du temps de sommation.

2° Les sympatholytiques, au contraire, à côté de leur action sur l'organe d'aboutissement, exercent aux mêmes doses un effet notable sur les fibres nerveuses. Cet effet est calqué sur celui de la nicotine, c'est-à-dire se traduit par une modification diphasique (diminution, puis augmentation) de la chronaxie. Les fibres préganglionnaires sont beaucoup plus sensibles que les postganglionnaires et, pour les fibres préganglionnaires, leur sensibilité est d'autant plus grande que leur chronaxie est également plus grande. Aussi, comme

la chronaxie des fibres parasympathiques est en général plus faible que celle des fibres sympathiques, aux doses que nous employons en injection, on constate, en plus des variations du temps de sommation, une diminution de chronaxie importante des fibres parasympathiques (première phase d'action), tandis que, sur les fibres sympathiques, on note, après une courte diminution, une forte augmentation qui aboutit rapidement à l'inexcitabilité de la fibre. Cette inexcitabilité est due à l'empoisonnement électif de la fibre préganglionnaire : le temps de sommation n'est pas influencé par cette variation et la fibre postganglionnaire demeure excitable.

Ce mode d'action est général pour tous les sympatholytiques, on le retrouve également dans le cas de la caféine. La seule différence avec la nicotine, c'est que l'emploi de doses plus fortes peut modifier l'excitabilité postganglionnaire, ce qui n'est pas le cas avec la nicotine.

3° Les ions K et Ca n'exercent pas un tel effet électif, mais eux aussi agissent aux mêmes doses et sur l'organe d'aboutissement et sur les nerfs eux-mêmes, fibres postganglionnaires comme préganglionnaires.

Il résulte de nos observations, comme de celles de A. et B. CHAUCHARD et leurs collaborateurs J. HURYNOWICZ, CZARNECKI, J. J. BOUCKAËRT, que l'injection de solutions calciques provoque une diminution de chronaxie des diverses fibres autonomes. Au contraire, l'injection d'un décalcifiant augmente leur chronaxie (par exemple, oxalate de soude). Les variations qui réduisent au tiers, ou augmentent à trois fois sa valeur la chronaxie, sont souvent plus marquées sur les fibres parasympathiques que sur les fibres sympathiques. L'ion K^+ , comme l'ion Ca^{++} , mais de façon moins énergique, diminue la chronaxie des fibres autonomes, au moins dans une première phase.

Au contraire, sur les fibres nerveuses volontaires, L. et M. LAPICQUE ont constaté une diminution de chronaxie marquée dans la première phase d'action des décalcifiants.

Le cas des corps qui modifient parallèlement chronaxies et temps de sommation nécessite un certain nombre de remarques. Tout d'abord, quand il y a augmentation excessive de la chronaxie du nerf, la mesure du temps de sommation peut devenir difficile. Dès lors, ou il faudra s'adresser aux fibres postganglionnaires, ou n'employer que des

doses assez faibles pour éviter cette augmentation excessive. C'est ce qui est nécessaire notamment avec les sympatholytiques.

Si, par contre, il y a diminution de la chronaxie nerveuse, ceci traduit une excitation de la fibre, et on pourrait se demander si cette excitation n'aurait pas pour conséquence une production de médiateur chimique lequel agirait sur l'excitabilité de l'organe d'aboutissement. Dans ces conditions, la modification du temps de sommation pourrait être une conséquence indirecte de la diminution de chronaxie nerveuse.

En pratique, ceci n'intervient certainement que peu ; car la variation du temps de sommation précède toujours la diminution de chronaxie et, avec des doses limites, il est parfois possible de n'obtenir que la variation de temps de sommation. D'autre part, les mesures directes sur l'organe isolé montrent, sous l'influence du même corps, des modifications trop importantes pour pouvoir être rattachées à une libération de médiateur chimique.

Un phénomène inverse pourrait être également envisagé : H. FRÉDÉRICQ a montré que des modifications portant sur l'organe d'aboutissement pouvaient retentir sur le nerf par un processus de « *métachronose rétrograde* ». Le non parallélisme entre les variations du temps de sommation et les variations de chronaxie du nerf indique que ces dernières ne peuvent tenir leur origine des variations d'excitabilité de l'organe. Il semble cependant, dans un cas bien déterminé, que nous ayons affaire à une métachronose rétrograde : la faradisation d'un nerf autonome modifie, non seulement l'excitabilité de l'organe d'aboutissement, mais également la chronaxie du second nerf extrinsèque de l'organe et la propre chronaxie du nerf stimulé. Comme cette variation de chronaxie, qui est une diminution notable, se constate au point où sont les électrodes de mesure, point très distant des terminaisons nerveuses, il semble difficile d'attribuer cette métachronose comme celle de l'organe d'aboutissement au médiateur libéré. Il s'agirait plutôt d'une métachronose rétrograde propagée soit à partir de l'organe d'aboutissement, soit à partir des terminaisons nerveuses elles-mêmes.

3. — PHENOMENES DE SUBORDINATION.

Nous avons indiqué au chapitre précédent que, dans nos expériences, les nerfs étaient liés en amont et l'animal anesthésié soit au chloralose, soit au chloral-morphine. Ces conditions expérimentales sont sans influence sur les temps de sommation des systèmes itératifs chez le Chien. Mais elles influent sur la valeur des chronaxies nerveuses. On sait en effet que les centres jouissent du pouvoir de modifier la chronaxie des nerfs volontaires. C'est le phénomène de *subordination* mis en évidence en 1923 par M. LAPICQUE. Il en est de même dans le système autonome, comme A. et B. CHAUCHARD l'ont montré les premiers avec ABUREL et FIESCHI. La séparation par section ou ligature serrée du nerf d'avec les centres, augmente la chronaxie de celui-ci qui devient en moyenne double de ce qu'elle était (*chronaxie de constitution* du nerf séparé des centres). Nous avons retrouvé ce phénomène sur les divers nerfs autonomes sympathiques ou parasympathiques.

Nous avons constaté de plus que la subordination se fait sentir également sur les neurones ganglionnaires.

Les anesthésiques usuels (chloroforme-chloral) suppriment la subordination en mettant les centres au repos fonctionnel: on trouve alors sur le nerf intact la chronaxie de constitution. Au contraire, le chloralose ne supprime pas la subordination des nerfs autonomes. Avec cet anesthésique, on trouve, si le nerf est intact, des chronaxies basses, donc de subordination.

La section du nerf élève la chronaxie sur l'animal chloralósé comme sur l'animal normal.

Les chiffres de chronaxie que nous donnons par la suite sont, sauf indication contraire, des chronaxies de constitution, mesurées après ligature du nerf.

Rappelons (A. et B. CHAUCHARD) qu'aux doses narcotisantes, les anesthésiques usuels ne modifient pas la chronaxie (chronaxie de constitution) du nerf; seul le centre est touché.

Nous allons maintenant exposer successivement les résultats que nous avons obtenus sur les divers organes végéta-

tifs étudiés. Nous commencerons par l'étude d'un organe type à double innervation antagoniste : la musculature lisse du tube digestif ; nous envisagerons ensuite le cas des glandes où il existe une double innervation, mais sans caractère antagoniste. Le cœur nous retiendra plus longtemps, avec sa double innervation antagoniste inverse de celle de l'intestin, et la complexité de la structure contractile. Puis nous aborderons le problème de la vasomotricité, plus spécialement dans le cas d'une double innervation antagoniste vasomotrice et vasodilatatrice. La rate constituera un cas particulier du précédent avec innervation unique sympathique. Nous terminerons en donnant quelques indications préliminaires sur l'excitabilité de l'innervation autonome de l'œil et de la vessie que nous n'avons pas encore analysée de façon complète. Du point de vue pharmacodynamique, nous indiquerons uniquement les actions périphériques (temps de sommation), seules variables d'un cas à l'autre ; nous ne reviendrons pas sur les variations de chronaxie suffisamment rappelées dans le présent chapitre.

CHAPITRE III

LA MOTRICITE INTESTINALE

1. — CONSIDERATIONS GENERALES.

La musculature gastro-intestinale est constituée « par deux couches non syncytiales de fibres lisses, l'une longitudinale et externe, l'autre circulaire et interne, plus ou moins développées suivant les espèces ». Ces fibres lisses sont partout identiques. Elles sont en rapport avec un réseau extrêmement complexe de formations nerveuses intramurales constituant le « système nerveux gastro-entérique » de LANGLEY (plexus sous-séreux, plexus sous-muqueux de MEISSNER, plexus myentérique ou d'AUERBACH le plus important). La musculature gastro-intestinale est commandée par deux nerfs extrinsèques, un nerf moteur augmentateur du tonus et du péristaltisme, comprenant des fibres issues du pneumogastrique et de nature cholinergique, et un nerf inhibiteur qui diminue tonus et péristaltisme : fibres sympathiques venues du splanchnique et de nature adrénérergique.

La constitution des plexus gastro-entériques a été analysée par NOLF, qui est arrivé, comme nous l'avons vu, à démontrer l'existence de plusieurs synapses interposées entre le nerf extrinsèque et la fibre musculaire; mais un certain nombre d'expériences sont basées sur des arguments pharmacologiques peu acceptables : la sensibilité élective des synapses à la nicotine notamment, alors que ce corps peut agir et sur les neurones préganglionnaires et sur les fibres musculaires intestinales, et même, en cas de dégénérescence des nerfs extrinsèques, sur les neurones ganglionnaires. Les actions pharmacologiques sont donc, dans un milieu aussi complexe, d'interprétation très difficile.

L'automatisme intestinal est réglé par les nerfs extrinsèques, mais il se manifeste sur l'intestin isolé. Il est, par conséquent, sous la dépendance soit des fibres musculaires elles-mêmes, soit des plexus nerveux entériques.

« L'existence d'éléments musculaires spéciaux, plus ou moins analogues aux cellules nodales du cœur et localisées en certains points, affirmées par KEITH en 1913, n'a pas été confirmée ; si l'on discute sur la signification des cellules rameuses décrites comme telles par cet auteur et observées avant lui par CAJAL, la certitude est acquise qu'elles ne sont pas de nature nodale, de telle sorte que la théorie « nodale » de l'automatisme gastro-intestinal s'est vue entièrement abandonnée. »

Les divers auteurs se partagent actuellement entre une théorie myogène et une théorie neurogène de l'automatisme intestinal. Il semble qu' « une conception éclectique... est seule susceptible de rendre compte clairement de la totalité des faits » (MORIN). « Il est hors de doute que l'exclusion totale ou pratiquement totale des plexus ganglionnés n'abolit pas l'activité rythmique que les fibres de l'intestin manifestent *in vitro* lorsqu'elles sont mises en tension. Mais il est difficile de rendre compte de l'activité péristaltique sans invoquer l'intervention coordinatrice des plexus intramuraux ».

2. — EXCITABILITE NORMALE (Intestin - Nerfs extrinsèques).

Les premières mesures d'excitabilité par la méthode chronaximétrique ont été effectuées sur les nerfs extrinsèques de l'intestin par D. T. BARRY et A. et B. CHAUCHARD, mais il n'avait pas été effectué de mesures de l'excitabilité des deux nerfs sur le même animal et aucune étude pharmacologique n'avait été entreprise.

Nous avons repris cette question : sur des chiens anesthésiés au chloralose, car, comme nous le verrons, il ne faut pas ici employer la morphine modificateur de l'excitabilité intestinale : on met à nu d'une part un des pneumogastriques dans la région du cardia grâce à une incision abdominale médiane haute, d'autre part un des splanchniques par

la méthode habituelle. Les deux nerfs sont chargés sur les excitateurs et liés en amont.

On découvre une anse grêle voisine du duodénum et on y introduit en la dirigeant vers cet organe, un doigtier de baudruche relié à un tambour inscripteur ; un dispositif latéral permet de remplir d'air l'ensemble de l'appareil. Les plaies opératoires sont refermées avec des pinces, l'anse intestinale maintenue à l'extérieur recouverte de compresses, protection contre le refroidissement ou la dessiccation. Les ondes péristaltiques de l'intestin sont inscrites sur un cylindre enregistreur. On mesure successivement chronaxie et

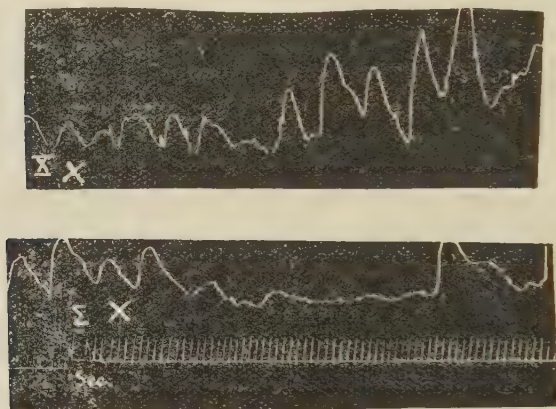


FIG. 4. — Contractions de l'intestin *in situ* (chien). En haut, seuil d'excitation du pneumogastrique ; en bas, seuil d'excitation du sympathique.

temps de sommation sur chacun des deux nerfs. Dans le cas du pneumogastrique, nerf activateur, le seuil consiste en une légère élévation de tonus, souvent accompagnée d'une accélération minime du péristaltisme ; dans celui du sympathique, nerf inhibiteur, en une diminution du tonus avec léger ralentissement du péristaltisme (figure 4).

Nous avons trouvé dans ces conditions et en dehors de toute action pharmacologique, des valeurs très voisines pour la chronaxie des fibres parasympathiques activatrices et des fibres sympathiques inhibitrices, environ 2 msec. Cependant

la chronaxie des fibres parasympathiques n'est jamais plus petite que celle des fibres sympathiques, il arrive au contraire assez souvent que ce soient les fibres sympathiques qui aient une chronaxie légèrement inférieure.

Il se produit notamment, avec un voltage plus élevé, que la réponse à la stimulation du pneumogastrique soit une inhibition. Dans ce cas, comme l'ont fait remarquer déjà D. T. BARRY et A. et B. CHAUCHARD, la chronaxie est plus petite, il doit s'agir alors probablement de fibres inhibitrices aberrantes, puisque celles-ci ont en général une chronaxie plus faible.

Les chiffres que nous donnons sont des chronaxies de constitution obtenues sur des nerfs liés depuis longtemps, l'animal ayant une circulation et une respiration normales. A. et B. CHAUCHARD et D. T. BARRY ont en effet montré que la section des splanchniques produisait une baisse transitoire de la chronaxie des fibres parasympathiques intestinales, baisse attribuable vraisemblablement à la décharge d'adrénaline due à l'excitation causée par la section. D'autre part, les chronaxies nerveuses sont augmentées par l'ischémie ou l'asphyxie, mais, dans ce dernier cas, seulement si les splanchniques sont intacts.

Les fibres activatrices ou inhibitrices de l'intestin sont différentes des fibres vasoconstrictrices contenues dans le splanchnique ou le pneumogastrique, celles-ci ayant toujours une chronaxie plus faible.

Il est intéressant de noter que leurs chronaxies se trouvant voisines, les deux sortes de fibres nerveuses régulatrices de l'intestin ne paraissent pas être très différentes, au contraire de ce qui se passe habituellement dans le système autonome, où il existe en général une grande différence entre les fibres sympathiques et les fibres parasympathiques, différence qui se traduit par des écarts de chronaxie souvent considérables, les fibres parasympathiques ayant une chronaxie inférieure de moitié ou plus à celle des fibres sympathiques.

Le deuxième élément de l'excitabilité du système intestin-nerfs extrinsèques, le temps de sommation, est le même, qu'on le détermine sur le sympathique ou sur le pneumogastrique, soit 6 secondes. Cette identité des valeurs du temps de sommation, qu'on le mesure sur l'un ou l'autre nerf, ceux-

ci ayant des chronaxies voisines, s'accorde avec l'hypothèse que, dans les deux cas, nous avons affaire à un même organe d'aboutissement, la fibre contractile des muscles intestinaux vraisemblablement.

La valeur élevée du temps de sommation traduit un hétérochronisme important entre les nerfs et l'organe d'aboutissement ; or on sait que les muscles lisses de l'estomac et de l'intestin sont des organes lents.

Les mesures effectuées chez la Grenouille (L. et M. LAPICQUE, CHARÉZIEUX) donnent des chronaxies de 0,5 à 1,5 sec. Sur l'estomac de Roussette (Sélacien), D. T. BARRY et A. et B. CHAUCHARD ont trouvé des valeurs plus faibles. Chez le Chien, sur l'estomac *in situ*, BRUNNER-ORNSTEIN a trouvé des valeurs de 18 à 20 msec, parfois 40 msec. Nous-même avons obtenu sur l'intestin *in situ* des valeurs de l'ordre de 10 msec. Par conséquent, même chez le Mammifère, la chronaxie du muscle gastro-intestinal est bien plus grande que celle des nerfs extrinsèques.

Notons enfin que, sous l'influence de l'ischémie provoquée par une saignée, le temps de sommation sur le sympathique intestinal augmente considérablement.

3. — ACTIONS PHARMACOLOGIQUES.

Voyons maintenant l'action de divers agents pharmacologiques sur l'excitabilité de ces deux systèmes itératifs. Nous ne reviendrons pas sur les modifications des chronaxies qui ne sont importantes que dans le cas des sympatholytiques. Indiquons simplement les variations des temps de sommation, indice de modification d'excitabilité de la fibre musculaire lisse intestinale. Rappelons que les substances ont été introduites par voie intraveineuse.

1° L'acétylcholine, qui excite le péristaltisme et augmente le tonus intestinal, diminue le temps de sommation sur les fibres activatrices qui passe, par exemple, de 6 à 4 ou 3 sec; par contre, il l'augmente sur les fibres inhibitrices (de 6 à 9 ou 10 sec).

2° L'adrénaline qui inhibe le péristaltisme et diminue le tonus, augmente le temps de sommation sur les fibres acti-

vatrices (de 6 à 11 ou 12 sec) et le diminue sur les fibres inhibitrices (de 6 à 4 sec).

3° Les corps qui possèdent sur le péristaltisme la même action qu'un des intermédiaires chimiques modifient comme lui, les temps de sommation. L'atropine change donc les temps de sommation comme l'adrénaline et l'yohimbine comme l'acétylcholine. La morphine qui, dans ces conditions d'introduction, excite le péristaltisme, modifie également l'excitabilité comme l'acétylcholine. Aussi l'emploi préalable de morphine comme anesthésique, ne permet pas d'avoir des valeurs normales pour les temps de sommation.

Comme la théorie de la médiation chimique le fait prévoir, la faradisation des deux nerfs a le même effet que celle du médiateur correspondant. La faradisation du pneumogastrique abdominal augmente le temps de sommation sur le sympathique (de 6 à 10 sec), celle du sympathique augmente le temps de sommation sur le pneumogastrique (de 6 à 11 sec). En même temps, il y a diminution des chronaxies nerveuses. Ces modifications s'expliquent aisément par la libération d'acétylcholine ou d'adrénaline ; elles seraient difficilement explicables autrement. Notons que le retour à l'état normal est, dans ce cas, toujours très rapide.

On voit donc que les actions pharmacologiques permettent d'obtenir des valeurs différentes pour les temps de sommation sur le sympathique et sur le pneumogastrique, puisqu'ils varient en sens inverse. Les agents excitateurs du péristaltisme diminuent le temps de sommation sur le nerf activateur et l'augmentent sur le nerf inhibiteur. Les agents inhibiteurs ont un effet inverse. On peut dire qu'une diminution du temps de sommation traduit une facilitation de l'action d'un nerf, puisqu'il faudra moins d'excitations, autrement dit de quanta de médiateur pour obtenir la réponse. Inversement, une augmentation du temps de sommation indique une gêne des effets du nerf.

Les augmentateurs du péristaltisme favorisent donc l'action du pneumogastrique, nerf activateur et défavorisent celle du sympathique nerf inhibiteur.

En quoi consiste la modification d'excitabilité du muscle intestinal ? Une diminution du temps de sommation traduisant une diminution d'hétérochronisme, on ne comprend pas comment une même variation de chronaxie qui rapproche

celle de l'organe de celle des nerfs peut diminuer l'un des temps de sommation, ce qui est logique, et augmenter l'autre, ce qui paraît paradoxal.

Mais des mesures directes ont été effectuées sur le muscle lisse gastro-intestinal, principalement chez la grenouille, et on a envisagé l'action des divers agents pharmacologiques sur la chronaxie (M. LAPICQUE et C. VEIL pour l'atropine, surtout FLORKIN) ; nous-même, avec J. CHAUCHARD, avons repris cette étude. Elle conduit aux résultats suivants :

1° Tous les corps qui augmentent le tonus et le péristaltisme diminuent la chronaxie du muscle.

2° Au contraire, tous ceux qui diminuent ces deux facteurs augmentent la chronaxie.

3° Enfin (FLORKIN), la faradisation du pneumogastrique diminue la chronaxie et celle du sympathique l'augmente.

Nous pouvons alors conclure que, dans le cas du pneumogastrique activateur de l'intestin, tout se passe comme le prévoit la théorie des nerfs itératifs : les substances qui diminuent la chronaxie du muscle intestinal, donc qui diminuent l'hétérochronisme entre nerf et organe, diminuent le temps de sommation. Les substances qui augmentent l'hétérochronisme augmentent le temps de sommation.

Il en est tout autrement pour le sympathique inhibiteur : ici, c'est une augmentation de l'hétérochronisme qui diminue le temps de sommation et une diminution de cet hétérochronisme qui l'augmente. Comme l'organe d'aboutissement est le même dans les deux cas, puisque des variations des deux temps de sommation sont rigoureusement liées, il faut admettre une différence de comportement entre nerf activateur et inhibiteur.

Ceci s'explique par le fait que le nerf inhibiteur agit par l'intermédiaire de quanta de substance qui augmente la chronaxie, tandis que le nerf activateur a pour médiateur une substance qui diminue la chronaxie.

Donc, dans le premier cas, plus il y aura eu de quanta libérés, donc, plus la chronaxie sera haute, et moins il faudra sommer pour provoquer une inhibition.

Tout ce qui diminue la chronaxie de l'organe favorise le nerf effecteur et entrave le nerf inhibiteur : il faudra moins de quanta d'intermédiaire chimique effecteur quand la chronaxie est déjà diminuée, puisque celui-ci agit par diminu-

tion de la chronaxie de l'organe, et, au contraire, plus de quanta d'intermédiaire chimique inhibiteur, qui agit par augmentation de cette chronaxie.

Tout se passe comme si la fibre musculaire intestinale possédait deux états fonctionnels opposés, un état d'activation avec chronaxie basse, temps de sommation faible pour le pneumogastrique activateur et temps de sommation élevé pour le sympathique inhibiteur ; un état d'inhibition avec chronaxie élevée et temps de sommation faible pour le sympathique inhibiteur, élevé pour le pneumogastrique activateur. L'état normal est intermédiaire entre ces extrêmes.

On voit qu'une telle conception est en accord parfait avec la théorie protoplasmique de L. LAPICQUE pour lequel la diminution de chronaxie traduit l'activation, la gliocinèse et l'augmentation de chronaxie l'inhibition, la gliosclérie.

Rappelons que, parallèlement à la diminution de chronaxie, on note une diminution de potentiel de démarcation et, parallèlement à la hausse de chronaxie, une augmentation de ce potentiel (PAULIAN). Dans ce cas, on ne peut donc pas considérer la variation de chronaxie comme simple conséquence de la variation de potentiel.

Ces résultats sont plutôt en faveur d'une conception mixte neuro-myogène de l'automatisme intestinal : en effet, si on peut admettre que la commande est bien nerveuse, on doit considérer que les variations de cet automatisme sont sous la dépendance des modifications de l'excitabilité musculaire, modifications avec lesquelles est en rapport la valeur de la période réfractaire.

CHAPITRE IV

L'ACTE SECRETOIRE

A. — GLANDE SOUS-MAXILLAIRE.

L'analyse chronaximétrique de l'acte sécrétoire a fait l'objet de nombreuses expériences de A. et B. CHAUCHARD qui se sont attachés à l'étude de la glande sous-maxillaire du Chien et de son double système neurosécrétoire formé par la corde du tympan et le sympathique. Nous avons, en 1937, publié une analyse assez étendue de ces résultats complétés par ceux que nous avons obtenus nous-même ; aussi pourrions-nous traiter cette question ici de façon plus succincte.

La glande sous-maxillaire possède, comme les autres effecteurs de la vie végétative, une double innervation parasymphathique cholinergique et sympathique adrénérergique, mais cette double innervation n'est pas antagoniste. Les deux nerfs sont des nerfs sécréteurs.

Cependant les deux types de sécrétion ne sont pas identiques : la sécrétion parasymphathique est la plus typique, elle est abondante, filante, limpide, de densité faible, contenant plus de matières solides. Son émission modifie profondément la structure du protoplasma des cellules glandulaires. Au contraire, la salive sympathique est peu abondante, épaisse, visqueuse, dense, contenant beaucoup de matières solides. Il y a modification surtout du noyau cellulaire.

En outre, la sécrétion parasymphathique est accompagnée de vasodilatation, tandis que la sécrétion sympathique est connexe de vasoconstriction. On s'est longtemps demandé si ces phénomènes sécrétoires et vasculaires étaient indépendants ; on a pu, par diverses méthodes, montrer qu'il en était bien ainsi et dissocier les deux ordres de phénomènes.

Les deux sortes de nerfs semblent se terminer au contact des éléments glandulaires lesquels ne paraissent pas sensibles à l'excitant électrique direct, tout au moins dans les conditions habituelles.

La sécrétion est normalement mise en jeu par voie réflexe ; existe-t-il un automatisme sécréteur dépendant de l'activité spontanée des éléments glandulaires ? Après section et dégénérescence de la corde du tympan, il se produit une curieuse sécrétion paralytique, mais sa nature et, notamment, le rôle des neurones ganglionnaires parasympathiques du ganglion sous-maxillaire n'est pas encore bien établi.

1. — ETAT NORMAL.

Les expériences ont été réalisées sur des chiens chloralosés ; les excitations portaient sur le sympathique cervical (vagosympathique à la partie moyenne du cou lié en dessous, ce qui sépare le sympathique des centres et le vague du cœur) et de la branche tympanicolinguale au voisinage du canal excréteur de la glande.

Une canule salivaire était introduite dans ce canal. Il faut, pour les mesures, s'adresser à un seuil d'excitation facilement appréciable et toujours comparable à lui-même.

Pour cela, il est nécessaire que la glande ne sécrète pas, ce qui est le cas sur l'animal endormi. Si, par suite d'applications physiques ou chimiques, la glande sécrète, il faudra attendre pour les mesures la fin de la sécrétion. La canule étant remplie de salive, un léger ménisque apparaît à l'extérieur. Portons quelques excitations sur le nerf, le ménisque se gonfle, constituant une véritable perle transparente : excitations sous-liminales.

Augmentons l'intensité de notre courant excitant, la poussée salivaire plus accentuée aboutit à la formation d'une goutte pendante, restant adhérente à la canule ; cette goutte marque le seuil de l'excitation ; si son poids l'entraîne, l'excitation a été un peu trop forte, le seuil est dépassé. Il s'agit bien là d'un début de sécrétion, car une excitation plus forte provoquerait l'écoulement de plusieurs gouttes.

Les fibres sécrétoires sympathiques et parasympathiques

possèdent une chronaxie très différente. Pour la corde du tympan, on trouve : chronaxie de constitution 0,4 m.sec. ; chronaxie de subordination 0,1 m.sec. Pour le sympathique sécréteur, chronaxie de constitution 1 à 1,5 m.sec. ; chronaxie de subordination 0,5 m.sec.

A l'inverse de ce qui se passait pour les nerfs extrinsèques de l'intestin, les fibres nerveuses sécrétoires de la corde du tympan et du sympathique sont donc tout à fait différentes. Il convient de noter que les fibres sécrétoires de la corde du tympan ont une chronaxie faible qui les rapproche des fibres motrices volontaires.

La méthode chronaximétrique permet de reconnaître que ce sont bien des fibres différentes qui commandent la sécrétion et la vasomotricité. En effet les fibres vasoconstrictrices du sympathique cervical ont en général une chronaxie un peu plus grande, bien que voisine de celle des fibres sécrétoires.

Dans le cas de la corde du tympan, le phénomène est beaucoup plus net : en effet la chronaxie des fibres vasodilatatrices est le double environ de celle des fibres sécrétoires (A. et B. CHAUCHARD, 1929).

Or, précisément, sur la corde du tympan, GASSER et ERLANGER ont constaté l'existence de deux groupes de fibres, des fibres de petit diamètre (3 à 4 μ) et des fibres de grand diamètre (6 μ). D'après la relation établie par LAPICQUE entre chronaxie et diamètre de la fibre, ce sont les fibres les plus rapides qui doivent avoir le plus grand diamètre, donc les fibres sécrétoires.

Le temps de sommation est, comme dans le cas de l'intestin, le même, qu'on le détermine sur la corde du tympan ou le sympathique sécréteur : il est de 8 sec., donc plus élevé que pour l'intestin. Cette identité du temps de sommation sur l'un ou l'autre nerf plaide en faveur d'une identité d'organe d'aboutissement et sa valeur indique un hétérochronisme accentué entre nerfs et organe. Comme nous l'avons vu, la différence de chronaxie entre les deux nerfs n'est pas suffisante, vu l'hétérochronisme vis-à-vis de l'organe, pour permettre une différence de temps de sommation.

Le temps de sommation est ici, comme toujours, lié à l'excitabilité de l'organe : le refroidissement de la glande seule augmente le temps de sommation, tandis que son réchauffement le diminue.

Mais ici, il ne nous est pas possible de nous faire une idée de la chronaxie des cellules glandulaires. Celles-ci ne paraissent pas sensibles à l'excitant électrique ; aucune mesure n'est donc possible. L'étude des systèmes itératifs glandulaires tout à fait analogues aux autres systèmes itératifs permet cependant d'étendre à ce cas la notion d'un hétérochronisme et tout se passe comme si les cellules glandulaires étaient des éléments lents de chronaxie élevée.

Indiquons qu'en ce qui concerne les temps de sommation, on trouve également des valeurs différentes pour les fibres vasomotrices : 6 sec. tant pour les fibres vasoconstrictrices que vasodilatatrices.

2. — ACTIONS PHARMACOLOGIQUES.

Sur le système neurosécrétoire de la glande sous-maxillaire l'action des agents pharmacologiques est de deux types :

1° Les agents excito-sécréteurs provoquent une diminution du temps de sommation. Cette diminution est identique, que le temps de sommation soit mesuré sur le sympathique ou le parasympathique (de 8 à 3 sec. par ex.). Elle est d'autant plus marquée que l'action est plus forte ; toutefois, il faut rester au-dessous de la dose qui provoque une sécrétion spontanée, car dans ce cas toute mesure serait impossible.

2° Les poisons inhibiteurs de la sécrétion augmentent au contraire le temps de sommation et de la même manière sur les deux nerfs (de 8 à 15 ou 20 sec.). La glande finit par devenir inexcitable, de par la modification d'excitabilité des éléments glandulaires, sans que la chronaxie des nerfs ait varié.

Le parallélisme de variation des deux temps de sommation montre qu'il s'agit d'une action périphérique sur les cellules glandulaires. Mais comment se fait-il qu'ici cette action périphérique ait le même retentissement sur les effets des deux nerfs, alors que dans le cas de l'intestin, cet effet était inverse ? Cela tient certainement au fait que pour la glande les deux nerfs ne sont pas antagonistes, tous les deux sont sécrétoires. Il y a synergie d'action entre les deux intermédiaires chimiques.

En effet rentrent dans la première catégorie (excitosécréteurs) les parasympathomimétiques (acétylcholine, pilocarpine), les sympathomimétiques (adrénaline), l'ion K^+ dont l'action se rapproche des parasympathomimétiques et l'ion Ca^{++} dont l'action est plutôt sympathomimétique. Les sympatholytiques rentrent également dans ce groupe ainsi que la nicotine, mais celle-ci à dose faible, simplement dans une première phase.

Tous ces corps diminuent les deux temps de sommation ; nous savons qu'en outre les ions K et Ca diminuent les chronaxies nerveuses, tandis que sympatholytiques et nicotine diminuent la chronaxie de la corde et diminuent puis augmentent celle du sympathique. L'action des sympatholytiques sur le système itératif, sympathique-glande salivaire comporte donc une action favorisante d'origine périphérique (diminution du temps de sommation) et une action paralysante d'origine nerveuse (augmentation de chronaxie). Cette dernière action peut, si elle est poussée, gêner la mesure du temps de sommation. Mais, même le nerf sympathique devenu inexcitable par empoisonnement de ses propres fibres, on constate un temps de sommation diminué sur la corde du tympan.

Parmi les inhibiteurs de la sécrétion, nous avons étudié essentiellement l'atropine qui n'agit que sur les temps de sommation. Remarquons que, contrairement à l'opinion classique, l'action du sympathique s'est montrée entravée comme celle de la corde du tympan, ce qui n'est pas étonnant puisque l'action porte sur les cellules glandulaires.

La nicotine dans sa seconde phase d'action et les décalcifiants augmentent également les temps de sommation, mais agissent aussi sur les chronaxies nerveuses.

Tout se passe comme si les excitosécréteurs diminuaient l'hétérochronisme entre nerf et organe, donc comme s'ils diminuaient la chronaxie des éléments glandulaires, les inhibiteurs de la sécrétion ayant l'effet inverse. Ceci, comme l'a fait remarquer L. LAPICQUE, est tout à fait en accord avec la théorie : diminution de chronaxie et gliocinèse vont de pair avec sécrétion, activité cellulaire accrue, tandis que le tarissement de la sécrétion indique bien, comme le montre l'augmentation de chronaxie : une activité cellulaire réduite.

La faradisation du sympathique (sous-liminaire pour ne

pas provoquer de sécrétion durable empêchant les mesures) diminue le temps de sommation sur la corde ; celle de la corde diminue le temps de sommation sur le sympathique sécréteur. Ceci est en accord avec la conception de deux médiateurs, acétylcholine et adrénaline non antagonistes.

Les deux nerfs agissant également par l'intermédiaire de substance diminuant la chronaxie, on conçoit que toute action ayant le même effet sur les cellules glandulaires, favorisera également l'action des deux nerfs. Ainsi le temps de sommation reste toujours identique sur les deux nerfs. Tout se passe pour les deux nerfs sécrétoires comme pour le nerf activateur intestinal et il y a parallélisme entre les variations du temps de sommation et les variations de rapidité de l'organe.

La glande, comme l'intestin, possède bien deux états fonctionnels opposés, mais seul l'un de ces états, l'activation, peut être provoqué par commande nerveuse.

B. — GLANDE MEDULLO-SURRENALE.

La glande médullo-surrénale, glande endocrine spécialisée dans la sécrétion de l'adrénaline, paraît profondément différente d'une glande telle que la glande salivaire : en effet, sa régulation nerveuse ne comporte qu'un seul nerf, et ce nerf ne contient pas de relais synaptique. Les cellules médullo-surrénales sont embryologiquement sœurs des cellules ganglionnaires sympathiques. Aussi a-t-on homologué la transmission entre fibres préganglionnaires splanchniques et cellules chromaffines à la transmission ganglionnaire. Dans les deux cas, la stimulation des fibres nerveuses libère de l'acétylcholine qu'on considère comme le médiateur de la transmission.

De nombreuses substances pharmacologiques sont classiquement reconnues comme ayant une action excitante ou paralysante identique sur des cellules surrénales et les cellules ganglionnaires.

L'action dite « *nicotinique* » s'étend à la surrénale ; en particulier, alors que l'action de l'acétylcholine sur les ef-

fecteurs périphériques est une action « muscarinique » abolie par l'atropine, son action sur la surrénale serait une action « nicotinique » résistant à l'atropine.

Dans notre étude sur la transmission ganglionnaire, nous avons discuté le cas de la surrénale et nous avons pu montrer que l'analogie embryologique avec le ganglion ne s'étendait pas au domaine physiologique.

En effet, la transmission ganglionnaire est une transmission rapide et localisée entre éléments « homochrones » avec électivité d'action pharmacodynamique sur l'élément pré-ganglionnaire : les agents exercent leurs effets par l'intermédiaire du nerf.

Il en est tout autrement, comme nous allons le rappeler, dans le cas de la surrénale, qui est beaucoup plus comparable à la glande sous-maxillaire.

Nous avons étudié par la méthode chronaximétrique l'excitabilité du système neurosécrétoire splanchnique-surrénale, comme nous avons étudié le système neuro-sécrétoire de la glande sous-maxillaire. Nos expériences ont été réalisées sur des chiens chloralosés. Ici une difficulté se posait : la détermination du seuil, le tronc du splanchnique provoquant de l'hypertension et par vasoconstriction et par décharge d'adrénaline.

Il est possible de dissocier ces deux effets sans recourir à la méthode d'anastomose surrénojugulaire de *TOURNADE*. Après stimulation splanchnique chez l'animal normal, « la courbe de pression s'élève en deux bonds, présente deux sommets séparés par une dépression. Par contre, après surrénalectomie, l'hypertension est moindre et ne présente pas cette évolution caractéristique en deux phases ». On admet donc que la première montée est due à la vasoconstriction déclenchée directement par le nerf, tandis que la montée ultérieure serait d'origine humorale, conséquence de l'adrénalinosécrétion provoquée par la stimulation du nerf. Nos expériences apportent une nouvelle preuve de la validité de cette conception. Dans tous les cas, nous avons obtenu une montée diphasique de la pression artérielle, l'importance relative des deux phases variant d'un animal à l'autre (fig. 5). Nous avons étudié parallèlement l'excitabilité du système vasoconstricteur et celle du système adrénalinosécréteur : la chronaxie et le temps de sommation étaient déterminés

d'abord en prenant comme seuil une vasoconstriction liminaire immédiate lue sur le graphique de la pression carotidienne ou fémorale, sans se préoccuper de la présence de la phase ultérieure d'augmentation de pression ; on recommençait ensuite les mesures avec comme seuil une montée liminaire tardive, sans s'occuper de la montée précoce.

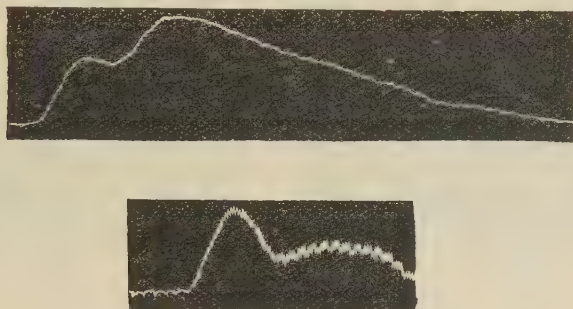


FIG. 5. — Deux aspects de la double réponse hypertensive après stimulation splanchnique sur chien normal. En haut, l'adréalinosecrétion l'emporte sur la vasoconstriction ; en bas, c'est l'inverse.

Les fibres adrénalinosécrétoires ont une chronaxie faible, plus faible que celle des fibres sympathiques de la sous-maxillaire : autour de 0,5 m.sec. C'est la plus petite valeur de chronaxie que nous ayons trouvée sur des fibres sympathiques. Ces fibres diffèrent donc grandement des fibres vasoconstrictrices du tronc splanchnique qui, elles, ont une chronaxie de 1 à 1,5 m.sec.

Il est possible, dès lors, d'obtenir les deux phénomènes de vasoconstriction de façon indépendante : les voltages rhéobasiques étant en général voisins. lors de la mesure des chronaxies, une petite capacité ne provoquera que l'adréalinosecrétion, tandis qu'une grande capacité entraînera les deux phénomènes (fig. 6).

Sur les fibres adrénalinosécrétoires, on trouve un temps de sommation assez faible : 4 sec., plus faible que celui du système vasoconstricteur (6 sec.), moitié moindre de celui des systèmes sécrétoires de la sous-maxillaire si toutefois les cellules glandulaires n'ont pas été lésées dans l'opération, sinon

on trouve un temps de sommation plus élevé. On peut donc conclure à un hétérochronisme moins grand entre cellules adrénalinosécrétoires et nerf sécréteur ; ces cellules se comportent comme des éléments plus rapides que les cellules salivaires. D'ailleurs, si elles ne sont pas très sensibles à l'excitant électrique, leur sensibilité n'est pas nulle, mais paraît aujourd'hui démontrée (HERMANN et ses collaborateurs). Bien que plus grande, que celle des cellules salivaires, elle n'est

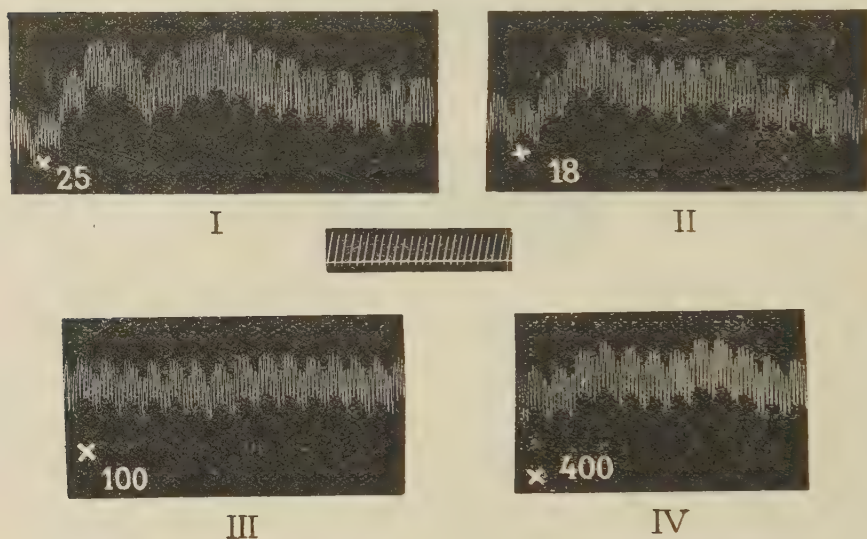


FIG. 6. — Stimulation splanchnique (chien normal). — I. Vasoconstriction et adrénalinosécrétion pour stimuli de $6 \mu F$ sous 25 v. durant 6 sec. (12 par sec.). — II. Réponse identique, mais liminaire pour 18 v. — III. Pour la capacité chronaxique de $100 m\mu F$ et une sommation de 4 sec., on n'a que l'adrénalinosécrétion. — IV. Pour la capacité chronaxique de 400 et un temps de sommation de 6 sec., on a d'abord la vasoconstriction (temps en secondes).

en rien comparable à celle des cellules ganglionnaires. La transmission ganglionnaire est une transmission « homochrone », la transmission surrénale, une transmission itérative « hétérochrone ».

Les divers agents pharmacologiques considérés agissent avant tout et parfois exclusivement sur l'organe d'aboutissement (cellules glandulaires). Ces actions sont exactement com-

parables à celles que nous avons décrites sur la glande sous-maxillaire. Les mêmes agents sont excitosécréteurs, les mêmes agents inhibent la sécrétion dans les deux cas.

Le temps de sommation est diminué par l'acétylcholine, l'ésérine, l'adrénaline, l'yohimbine, il est augmenté par l'atropine. Avec une dose suffisante de ce dernier corps, le nerf peut devenir inexcitable ou plutôt incapable d'agir sur les cellules médullosurrénales dont l'excitabilité a été trop considérablement modifiée.

Ce parallélisme entre les deux glandes n'est pas étonnant, si l'on considère que sur la sous-maxillaire il y a un nerf cholinergique prépondérant avec un nerf adrénergique synergique, tandis que pour la surrénale il n'y a qu'un nerf cholinergique. Dans les deux cas, il n'y a donc pas d'innervation antagoniste.

Nous arrivons à la conclusion que l'adrénaline, l'acétylcholine et l'yohimbine favorisent, de par leur action sur les cellules médullosurrénales, l'adréalinosecrétion, ce qui est conforme aux conceptions actuelles (HERMANN, JOURDAN et BARRIER) ; en ce qui concerne l'atropine, nous trouvons qu'elle inhibe l'activité adréalinosecrétoire ; ce dernier fait est en opposition avec certains résultats de HERMANN et ses collaborateurs, mais s'accorde avec ceux de quelques auteurs (FELDBERG et MINZ, FELDBERG, MINZ et TSUDZIMURA, KEN KURE, etc...).

Cette répartition des quatre grands groupes d'agents et spécialement l'action de l'atropine rapproche le système cholinergique adréalinosecrétoire des autres systèmes cholinergiques. Une telle transmission itérative inhibée par l'atropine est analogue à celle du pneumogastrique intestinal, de la corde du tympan, etc... L'action de l'acétylcholine ne doit donc pas, dans ce cas, être rapprochée de son action « nicotinique » sur les ganglions qui s'effectue comme nous l'avons montré par un mécanisme tout différent. C'est une action de type « muscarinique ».

L'action de la nicotine sur la surrénale porte également sur les cellules glandulaires comme sur les cellules salivaires ou les fibres lisses vasculaires. Mais, en plus, s'exerce, comme nous l'avons vu, l'action sur les fibres préganglionnaires elles-mêmes.

Il convient aussi de noter que la transmission entre les

fibres préganglionnaires splanchniques et les cellules médullosurrénales est une transmission de type itératif, donc de longue durée, diffuse. du type habituel de transmissions de la vie de nutrition avec prédominance des actions pharmacologiques sur l'élément périphérique et mécanisme chimique de transmission. Elle diffère donc profondément de la transmission ganglionnaire, pourtant son homologue embryologique, qui est, elle, une transmission rapide et localisée, où l'excitation unique est efficace, où les agents pharmacologiques agissent sur l'élément présynaptique et où la transmission elle-même paraît physique. Bien qu'on ne puisse tirer argument de l'une pour élucider le fonctionnement de l'autre, leur comparaison s'est montrée fructueuse. Comme nous le verrons, il semble que la transmission ganglionnaire soit le résultat d'une spécialisation fonctionnelle, les cellules ganglionnaires énervées sont beaucoup plus voisines des cellules surrénales que les cellules ganglionnaires normales.

Indiquons enfin que cette sensibilité pharmacologique du système adrénalinosécréteur permet de le séparer encore plus nettement du système vasoconstricteur. Seule l'adrénaline exerce un même effet favorisant sur les deux systèmes. L'atropine favorise la vasoconstriction et inhibe l'adrénalinosécrétion, l'yohimbine et l'acétylcholine gênent la vasoconstriction et favorisent l'adrénalinosécrétion.

CHAPITRE V

L'AUTOMATISME CARDIAQUE

1. — CONSIDERATIONS GENERALES.

Le muscle cardiaque, muscle à structure histologique spéciale, possède normalement une activité automatique rythmique tout à fait caractéristique. Cette activité peut être modifiée soit dans le sens d'une accélération du rythme par intervention de fibres sympathiques adrénérergiques, soit dans le sens d'un ralentissement de ce rythme sous l'influence de fibres vagales cholinergiques.

Quant à la nature même de l'automatisme, à son origine, elle a soulevé de vives discussions parmi les Physiologistes qui se divisaient en neurogénistes et myogénistes, suivant qu'ils plaçaient la source de l'automatisme cardiaque dans les fibres musculaires elles-mêmes ou, au contraire, dans les éléments nerveux situés au voisinage de ces fibres.

Il est établi aujourd'hui, tout au moins chez les Vertébrés, que la source de l'automatisme est bien musculaire, mais elle ne réside pas dans les fibres myocardiques ordinaires, mais dans des formations spéciales moins différenciées, plus voisines de l'état embryonnaire, bien qu'également contractiles, constituant le tissu nodal.

« Le cœur de Mammifère, écrit RIJLANT dans son étude poussée de la conduction dans le cœur, comprend deux systèmes musculaires différents ; le myocarde, largement développé, représente un appareil énergétique, tandis que l'autre, fonctionnant comme appareil de conduction, assume le rôle d'initiateur et de régulateur du travail, dont il transmet les modalités aux différents éléments du myocarde. Le système de conduction et d'automatisme comprend des centres

ou nœuds : présinus, sinus (nœud de KEITH), sinus coronaire, nœud de TAWARA, faisceau de HIS ; et des formations de conduction : système sous-endocardique auriculaire, tissu de PURKINJE ventriculaire et ses connexions avec le faisceau de HIS... Le battement cardiaque naît normalement dans le présinus, d'où il passe dans le sinus avec un retard de 3 à 10 m.sec. : le centre sinusal, formé de différents territoires autonomes, est envahi progressivement, du sinus la contraction passe, après un retard de 5 m.sec., au tissu de conduction auriculaire sous-endocardique qui propage le phénomène mécanique à la vitesse de 3 mètres par seconde. Le myocarde ne représente pas une masse contractile homogène. Il est en réalité subdivisé en une série de territoires autonomes séparés par des zones dans lesquelles la conduction est lente et difficile et qui ne fonctionnent pas au cours de la révolution cardiaque normale. Les formations étagées le long du système de conduction sous-endocardique sont individuellement mises en œuvre directement par ce système... Le tissu de conduction auriculaire, après avoir conduit le battement d'origine présinusal vers le centre sinusal et les centres coronaires et dans l'ensemble des expansions en nappe du tissu sous-endothélial conduit le battement aux nœuds du centre de TAWARA et du faisceau de HIS. Le tissu de conduction ventriculaire, à structure homogène, est finalement atteint et se contracte. Après 5 m.sec., la contraction passe dans le myocarde du ventricule. »

« La conduction dans le cœur ne représente pas une propagation d'une onde contractile dans un myocarde à activité homogène, mais, d'après RIJLAND, elle comporte deux manifestations fondamentales : une conduction proprement dite dans le tissu de conduction et une conduction par mécanisme spécial au niveau des jonctions des différents territoires intéressés. »

« Le travail physiologique du cœur de Mammifère se développe grâce au concours de trois mécanismes distincts. L'un éveille le battement spontané et donne à cette réaction automatique ses caractéristiques de rythme. Le second assure le transport de la perturbation locale, qui est à l'origine du battement automatique, vers l'appareil extériorisant la réaction énergétique terminale. Cet appareil représenté par le myocarde est le siège d'un travail... Ces trois mécanismes

fondamentaux bien distincts, ne peuvent cependant pas être différenciés complètement l'un de l'autre, car ils impliquent tous les trois l'intervention d'une manifestation énergétique de contraction, et les tissus qui leur servent spécialement de support, sont tous les trois le siège de manifestations de conduction et d'automatisme. »

La méthode chronaximétrique entre les mains tout d'abord de M. LAPICQUE et C. VEIL sur le cœur de grenouille, de M. LAPICQUE et H. FRÉDÉRICQ sur le chien, a permis de mettre en évidence une importante propriété du tissu nodal : ce tissu est un tissu lent de grande chronaxie ; alors que le myocarde ordinaire est, par comparaison, un tissu rapide à petite chronaxie. On trouve par exemple chez le chien, 2 m.sec. pour le ventricule et 6m.sec. pour le faisceau de HIS, soit 3 fois plus ; 3 m.sec. pour le ventricule et 9 m.sec. pour le faisceau auriculoventriculaire (GASKELL) de grenouille, soit également 3 fois plus. La petite chronaxie se retrouve identique pour tout le myocarde (oreillette, ventricule, etc...), la grande chronaxie pour tout le tissu nodal, notamment les fibres de PURKINJE du ventricule. On doit en déduire que le tissu nodal étant un tissu lent, la vitesse de conduction y est plus faible. C'est ce qu'ont montré M. LAPICQUE et C. VEIL en opposition avec LEWIS qui trouvait au contraire une vitesse plus élevée pour ce tissu. Comme l'ont fait remarquer M. LAPICQUE et C. VEIL, il importe pour ces mesures de bien tenir compte des conditions de température, le refroidissement diminuant beaucoup la vitesse de conduction.

Mais, de plus, ce rapport 3/1 entre les deux chronaxies se montre nécessaire pour le bon fonctionnement du cœur : les poisons qui modifient ce rapport, par exemple en augmentant de façon prépondérante la chronaxie ventriculaire, provoquent de l'allorhythmie, une dissociation auriculoventriculaire (M. LAPICQUE et C. VEIL, C. VEIL). Il est donc nécessaire, pour le bon jeu de l'automatisme cardiaque, qu'il existe un certain degré bien défini d'hétérochronisme entre les deux tissus.

D'après RIJLAND, les modifications pathologiques de l'automatisme cardiaque peuvent venir également, ou de modification de la conduction dans les territoires homogènes de conduction ou de troubles dans la transmission entre les divers territoires ou entre le tissu de conduction et le myocarde proprement dit.

« Pourquoi, dans le cœur normal, le battement spontané naît-il dans ce tout petit territoire qu'est le présinus et dont la masse est d'un millionième à peine de celle du cœur entier ? Rien ne différencie la physiologie de cette parcelle nodale de celle des autres, si ce n'est que son rythme de contraction est plus rapide que celui des autres centres.

Le présinus n'est différent des autres centres par aucun caractère de composition. Les propriétés d'excitabilité ou de réaction de ses éléments contractiles sont identiques à celles des autres centres. Un caractère distingue le présinus des autres centres : sa structure homogène et la petitesse extrême de son territoire. L'équilibre et le déséquilibre de ce territoire seront plus rapidement et plus facilement obtenus que ceux des autres territoires plus étendus. La mise en activité et le retour au repos s'y feront par le fait avec le maximum de facilité. Ces conditions structurales ne commandent-elles pas la fréquence la plus grande de rythme qu'il soit possible d'obtenir dans le cœur, et ce maximum de vitesse ne devient-il pas le déterminant du pouvoir *pace-maker* du présinus ? » Telles sont les hypothèses que formule RIJLANT.

Le tissu myocardique, en l'absence de tout tissu nodal, est-il capable d'automatisme ? D'après DEMOOR et RIJLANT, une portion myocardique sans tissu nodal n'est capable que d'une activité « sauvage » non influençable par l'adrénaline ou l'acétylcholine. Mais la question est encore très discutée.

Ainsi HERMANN, CORNUT et GUIRAN, constatant la possibilité d'une certaine activité rythmique sur l'auricule gauche isolée de Lapin, émettent les hypothèses suivantes : « Ou bien l'auricule gauche contient du tissu nodal... ou bien l'auricule est dépourvue de tissu nodal et il faut alors regarder les effets obtenus comme démonstratifs de la possibilité pour le myocarde « pur » de se contracter rythmiquement sans le secours d'aucun autre tissu. On peut, il est vrai, adopter une opinion intermédiaire et penser que la modalité si particulière de l'automatisme de l'auricule gauche isolée tient uniquement à ce que le tissu nodal qu'elle renferme est quantitativement insuffisant pour donner au myocarde les caractéristiques d'activité qu'il possède là où le réseau de PURKINJE est abondant ». « Il est illusoire, écrivent ces auteurs, de rechercher dans le cœur un territoire myocardique exempt de tissu nodal ».

Pour DEMOOR et RIJLANT, cette influence du tissu nodal sur l'automatisme serait due à la production par ce tissu de substances actives. L'addition d'extrait de tissu nodal à une portion myocardique « pure » en activité sauvage, ferait apparaître la rythmicité. Mais BROUHA et BACQ, KRUTA, HERMANN n'interprètent pas ainsi les expériences.

Sur une structure aussi complexe, on doit se demander où agissent les nerfs extrinsèques ? La question est encore discutée. Indiquons que leur action peut encore se manifester sur le ventricule en rythme autonome (JOURDAN et FROMENT). La faradisation du pneumogastrique qui, nous l'avons vu, diminue la chronaxie du ventricule, diminue également celle du faisceau de His (M. LAPICQUE et C. VEIL). Il semble donc que les nerfs extrinsèques agissent et sur le myocarde proprement dit et sur le tissu de conduction. Ceci est d'autant plus vraisemblable que ces deux tissus jouissent en fait des mêmes propriétés (conduction, contraction) mais à des degrés différents. En ce qui concerne le tissu de conduction, cette action est complexe, d'après RIJLANT, le vague accélère la conduction dans les territoires homogènes, mais ralentit la transmission entre territoires voisins. Le sympathique a l'effet inverse.

Si la modification d'excitabilité (effet bathmotrope) produite pour les nerfs extrinsèques (diminution de chronaxie par le vague — augmentation par le sympathique) paraît se faire sentir sur les deux tissus, par contre c'est plus spécialement sur le myocarde proprement dit que porte l'effet inotrope (augmentation de l'amplitude de la systole par le sympathique, diminution par le pneumogastrique) ou tonotrope (action antitonique du vague). Au tissu de conduction se rapportent plus particulièrement les effets dromotropes (diminution de la vitesse de conduction par le vague, augmentation par le sympathique) et chronotrope (rythme), ce dernier effet concernant normalement le présinus.

2. — ETAT NORMAL.

L'étude chronaximétrique des nerfs extrinsèques cardiaques a été commencée en 1912 par LAPICQUE et MEYERSON. En 1922, A. et B. CHAUCHARD donnèrent les caractéristiques

de l'excitabilité du pneumogastrique cardiaque chez le Chien, puis ils étudièrent l'action sur ce système itératif, de l'atropine. En ce qui concerne le sympathique cardiaque, nous ne voyons à signaler que les mesures de HASEGAWA sur la Grenouille.

Pour accomplir cette étude de façon plus complète, nous avons mesuré l'excitabilité du sympathique cardio-accélérateur chez le Chien et nous avons pu ainsi étudier parallèlement les deux nerfs extrinsèques comme pour l'intestin.

Nos expériences ont été réalisées sur des chiens anesthésiés au chloral-morphine ; nous avons vérifié que des résultats parallèles étaient obtenus avec une autre anesthésie (chloralose). Pour les fibres cardio-inhibitrices, les excitations portent sur le tronc du vague à la partie moyenne du cou ; pour les fibres cardio-accélératrices sur la branche postérieure de l'anneau de VIEUSSENS.

Le seuil est déterminé sur le graphique d'enregistrement de la pression carotidienne (pression centrale) : il consiste en une diminution de la fréquence des systoles accompagnée d'une diminution liminaire de la pression carotidienne lors de l'excitation du pneumogastrique. Pour le sympathique, nous avons adopté la méthode d'appréciation suivante qui s'est révélée la plus pratique : on compte avec un chronomètre le nombre des systoles cardiaques, en 15 secondes, à l'état normal, puis après excitation du sympathique. On prend comme seuil une excitation qui donne un accroissement de 3 à 4 systoles par 15 secondes. Par exemple, si le chiffre normal était de 33 systoles, le seuil sera de 37. On vérifie ensuite qu'après excitation, il y a retour à la valeur normale. L'enregistrement simultané de la pression artérielle permet de vérifier par la suite, sur le graphique, l'exactitude des seuils ainsi déterminés (figure 7).

Les fibres cardio-inhibitrices ont une chronaxie de constitution de 1 msec, une chronaxie de subordination de 0,25 à 0,50 msec. Les fibres cardio-accélératrices ont une chronaxie plus élevée : chronaxie de constitution : 2 à 2,5 msec, chronaxie de subordination au voisinage de 1,5 msec. Comme dans le cas de la glande sous-maxillaire, il existe une différence de chronaxie entre fibres sympathiques et parasympathiques et ce sont ces dernières qui ont la chronaxie la plus faible. D. T. BARRY et A. et B. CHAUCHARD ont constaté que

certaines facteurs, la saignée, l'insuffisance nitrale expérimentale augmentaient la chronaxie du pneumogastrique cardiaque.

Le temps de sommation n'est pas le même à l'état normal, qu'on le mesure sur le sympathique ou le pneumogastrique cardiaque. Sur le pneumogastrique on trouve un temps de sommation court, 3 sec, tandis que sur le sympathique le temps de sommation est double : 6 sec. Le pneumogastrique

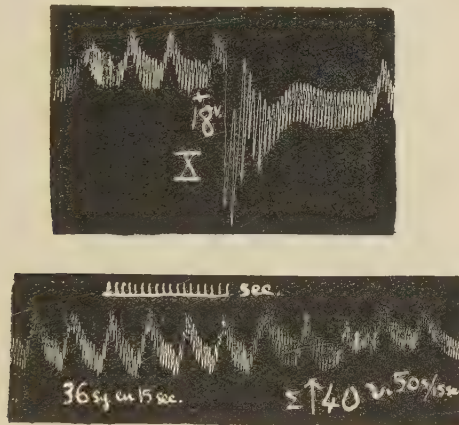


FIG. 7. — Pression carotidienne. Chien. En haut, seuil d'excitation du pneumogastrique (X) ; en bas, réponse supraliminaire à l'excitation du sympathique (Σ).

du chien est toujours un nerf franchement itératif, et nous n'avons jamais, en aucun cas, obtenu de réponse à l'excitation unique, ce qui paraît être fréquent chez la Tortue (H. FRÉDÉRICQ).

D'après la théorie des nerfs itératifs on doit donc conclure qu'il existe un hétérochronisme entre le cœur et ses nerfs extrinsèques et que cet hétérochronisme est deux fois plus marqué vis-à-vis du sympathique. Mais, ici, il est difficile de préciser, car il faudrait savoir à quel élément d'aboutissement nous avons affaire. La chronaxie du myocarde proprement dit (2 msec environ) est voisine de celle des fibres extrinsèques ; il semble donc difficile qu'elle soit responsable du temps de sommation du pneumogastrique, et à plus

forte raison, du sympathique. Il semble plus vraisemblable de considérer comme responsable de cet hétérochronisme, la chronaxie du tissu nodal qui est 3 fois plus élevée. Avec une telle valeur, on conçoit que le temps de sommation du vague cardiaque soit moitié moindre que celui du vague intestinal, car, dans ce dernier cas, la chronaxie de l'organe d'aboutissement est au moins deux fois plus grande que celle du tissu nodal.

Mais il reste la différence de temps de sommation constatée entre les deux nerfs ; elle ne saurait s'expliquer en fonction de la différence de leur chronaxie, puisque c'est le pneumogastrique de chronaxie la plus petite qui a le plus petit temps de sommation. Faut-il donc envisager une constitution différente de l'« organe d'aboutissement » dans les deux cas ? Il semblerait en être ainsi, étant donné que, sur la glande et l'intestin, nous avons, au contraire, le même temps de sommation. Mais, comme nous allons le voir, les études pharmacologiques montrent qu'une modification périphérique retentit sur les deux nerfs comme dans le cas de l'intestin. Tout se passe donc comme si on avait affaire à un même organe d'aboutissement du point de vue de la sensibilité pharmacologique, mais qu'il existe une différence du point de vue physiologique.

En fait, il est prudent de s'en tenir pour l'instant aux constatations expérimentales et d'attendre, pour préciser le déterminisme des phénomènes, d'avoir des mesures plus précises et simultanées dans les mêmes conditions des chronaxies nerveuses et musculaires.

C'est au système intestin-nerfs extrinsèques que le système cœur-nerfs extrinsèques doit être comparé : dans les deux cas, nous avons affaire à un système doué d'automatisme propre commandé par deux nerfs antagonistes adrénergique et cholinergique. Mais, dans l'un des cas, celui du cœur, c'est le nerf cholinergique qui est inhibiteur et le nerf adrénergique accélérateur, alors que l'inverse est réalisé pour l'intestin.

Notre étude de l'excitabilité normale des systèmes neuro-effecteurs dans les deux cas nous permet de mettre en évidence quelques différences importantes.

1° En ce qui concerne les nerfs eux-mêmes, alors que les deux sortes de fibres que reçoit l'intestin sont d'excitabilité

voisine, celles que reçoit le cœur sont très différentes, les fibres cardio-inhibitrices sont nettement à part des autres fibres (inhibitrices intestinales et accélératrices de l'intestin et du cœur) de par leur faible chronaxie.

2° Alors que les temps de sommation sur le sympathique et le parasympathique sont identiques dans le cas de l'intestin, ils diffèrent au contraire considérablement pour le cœur. Ici encore l'inhibition cardiaque se classe à part à cause de son faible temps de sommation.

Ces différences de temps de sommation entre les deux systèmes doivent tenir à des constitutions différentes de l'organe d'aboutissement ; or celui-ci qui est simple et lent dans le cas de la musculature intestinale est, au contraire, d'une part complexe, comprenant au moins deux éléments d'excitabilité différente (tissu de conduction et tissu de contraction), d'autre part beaucoup plus rapide dans le cas du myocarde. Pour ce dernier, en particulier, les deux nerfs régulateurs n'agissent peut-être pas exactement sur les mêmes éléments.

L'explication du sens inverse d'action de leurs nerfs extrinsèques sur le cœur et l'intestin, doit, à notre avis, tenir compte de telles différences.

3. — ACTIONS PHARMACOLOGIQUES.

Nous avons d'abord commencé par l'étude des poisons autonomes type. Ceux-ci se répartissent en deux groupes :

1° L'acétylcholine, la pilocarpine, l'ion K^+ et également l'yohimbine sont des ralentisseurs cardiaques. Ils diminuent le temps de sommation mesuré sur le pneumogastrique (de 3 à 1 seconde), et l'augmentent parallèlement sur le sympathique (de 6 à 10 sec.). Les deux effets sont simultanés et paraissent dépendre d'une même modification de l'excitabilité périphérique.

2° L'adrénaline, l'ion Ca^{++} , l'atropine qui sont des accélérateurs du rythme ont sur les temps de sommation des effets inverses : sur le pneumogastrique, le temps de sommation augmente, sur le sympathique, il diminue.

3° La faradisation préalable du sympathique augmente le

temps de sommation sur le pneumogastrique et le diminue sur le sympathique. Elle exerce donc les mêmes effets que l'adrénaline, médiateur chimique, ce qui est conforme à ce qu'on pouvait prévoir, la faradisation ayant libéré un excès de médiateur adrénalinique. La faradisation du pneumogastrique a un effet opposé identique à celui de l'acétylcholine.

Tout se passe donc comme dans le cas de l'intestin : une action qui favorise le nerf activateur, gêne le nerf inhibiteur et réciproquement, mais ici c'est le sympathique qui est accélérateur et le pneumogastrique inhibiteur.

Nous savons, d'après les recherches de H. FRÉDÉRICQ principalement, de M. LAPICQUE et C. VEIL pour l'atropine, etc..., quels sont les effets de tous les corps précédents sur la chronaxie myocardique.

Les corps du premier type diminuent cette chronaxie, tandis que ceux du second type l'augmentent. Ce sont donc les diminueurs de chronaxie qui favorisent le pneumogastrique et les augmentateurs qui favorisent le sympathique. Une diminution d'hétérochronisme facilite l'action du pneumogastrique, c'est au contraire une augmentation de cet hétérochronisme qui facilite celle du sympathique.

Le pneumogastrique inhibiteur cardiaque se comporte donc, à ce point de vue, exactement comme le pneumogastrique moteur intestinal et le sympathique cardiaque comme le sympathique intestinal. Ceci s'explique par le fait que dans les deux cas, l'action du médiateur vagal est une diminution de chronaxie, et celle du médiateur sympathique une augmentation : la faradisation du pneumogastrique diminue la chronaxie ventriculaire, celle du sympathique l'allonge (H. FRÉDÉRICQ).

Les diminueurs de chronaxie synergiques du médiateur parasympathique et antagonistes du médiateur sympathique doivent donc faciliter l'action du premier nerf et entraver celle du second.

Tout tend donc à rapprocher le cas du cœur et celui de l'intestin ; une seule différence est fondamentale, comme le remarquait déjà FLORKIN, les diminueurs de chronaxie et le pneumogastrique sont des activateurs de l'intestin, des inhibiteurs du cœur, les augmentateurs de chronaxie et le sympathique sont des inhibiteurs de l'intestin, des accélérateurs du cœur. L'intestin possédait deux états fonctionnels, l'un

d'activation à chronaxie basse, l'autre d'inhibition à chronaxie haute. Le cœur, d'après nos expériences, semble posséder lui aussi deux états, un état d'accélération avec chronaxie élevée ; un état d'inhibition à chronaxie basse.

Or, si la notion de chronaxie diminuée s'accorde bien, dans les conceptions de LAPICQUE, avec une activation fonctionnelle (cas de l'intestin), elle ne s'accorde pas du tout avec une inhibition (cas du cœur).

Nos expériences nous ont permis jusqu'ici de comprendre le mécanisme de la régulation cardiaque ; il s'agit maintenant de pénétrer plus avant dans l'intimité du phénomène qui est, comme nous le disions précédemment, lié à la complexité myocardique.

4. — ACTIVATION, INHIBITION ET CHRONAXIE.

Pour MONNIER, le fait que sur le cœur chronaxie et « activité fonctionnelle » semblent s'opposer s'expliquerait si on considère qu'on n'a pas affaire à une véritable variation de la constante chronologique du myocarde. Tous les corps indiqués ci-dessus agiraient uniquement en modifiant le potentiel de repos, la polarisation des fibres myocardiques ; l'acétylcholine, les corps du même groupe, et le pneumogastrique augmentant cette polarisation ; l'adrénaline, les corps du même groupe et le sympathique diminuant la polarisation. Une simple conséquence physique de cette variation de polarisation provoquerait une apparence de diminution ou d'augmentation de la chronaxie sans importance fonctionnelle. Dès lors, il faudrait distinguer entre le cas de l'intestin, où les variations de chronaxie significatives de l'état d'activité des fibres intestinales auraient une réelle importance, et le cas du cœur, où ce sont les phénomènes de polarisation qui seraient prépondérants.

En réalité, dans les deux cas, nos expériences montrent que les variations de chronaxie jouent un rôle identique dans la régulation nerveuse, et des variations de polarisation se produisent sur l'intestin comme sur le cœur.

Mais, point à retenir : l'augmentation de polarisation est connexe d'une diminution de chronaxie du cœur et d'une

augmentation de chronaxie de l'intestin, ce qui est une différence importante de comportement entre les deux organes.

Examinons alors les phénomènes de plus près, nous verrons qu'alors que, sur l'intestin, il y avait un parallélisme constant entre état fonctionnel et chronaxie, les choses sont beaucoup plus complexes dans le cas du cœur. Il n'est en effet pas exact de dire que l'augmentation de chronaxie cardiaque produite par les accélérateurs du rythme envisagés traduit l'activation fonctionnelle du cœur, comme le laisse supposer cette action chronotrope positive.

1° Parce que toutes les fonctions myocardiques ne sont pas activées dans ces conditions.

2° Parce que tous les augmentateurs de chronaxie ne sont pas sur le cœur des accélérateurs du rythme.

Nous avons rappelé précédemment la complexité des effets exercés sur le cœur par les nerfs extrinsèques. Ces effets sont, dans une certaine mesure, indépendants les uns des autres : ainsi l'effet inotrope et l'effet chronotrope peuvent, dans quelques circonstances, s'obtenir indépendamment l'un de l'autre (H. FRÉDÉRICQ). Il serait donc possible de concevoir qu'une diminution de chronaxie qui doit traduire une activation fonctionnelle myocardique s'accompagne d'un effet chronotrope opposé. Mais il faudrait qu'il existe d'autres tests que la chronaxie nous permettant de considérer l'activité fonctionnelle myocardique comme augmentée sous l'effet du pneumogastrique.

Précisément, H. FRÉDÉRICQ, qui a souligné le premier cette opposition paradoxale entre l'action chrono et dromotrope négative du vague et son action raccourcissante sur la chronaxie, a rappelé, comme l'indique HERMANN qu'« en fait, d'autres valeurs chronologiques sont également réduites par l'excitation du vague ». C'est ainsi que l'intervalle R. T. de l'électrocardiogramme est raccourci (SAMOJLOW, 1910).

De plus, la période réfractaire est, elle-même, raccourcie, ainsi que l'a nettement établi RAAFLAUB (1914). Une observation due à WALHER avait montré que la muscarine diminue la période réfractaire. L. ASHER a donné une nouvelle démonstration de cette diminution de la période réfractaire.

Inversement, l'adrénaline allonge la période réfractaire comme la chronaxie (MERLEVEDE).

L'effet dromotrope du vague consiste en un ralentissement

de la conduction, mais, d'après RIJLANT, ce ralentissement serait dû à l'augmentation du temps de transmission entre territoires homogènes de conduction. En fait, écrit-il, « l'excitation du pneumogastrique du cœur isolé accélère la conduction dans les tissus de conduction auriculaire et ventriculaire et dans les territoires homogènes des centres ».

« L'apparition simultanée des retards de la transmission entre territoires distincts et des accélérations de la transmission dans les territoires homogènes explique que le résultat final de l'action du pneumogastrique est représentée par un ralentissement ou une accélération de la conduction d'après les conditions même de l'expérience... il accélère donc globalement la conduction intra-auriculaire et intra-ventriculaire et ralentit les transmissions intra-nodales. »

L'excitation du sympathique a des effets opposés : « ralentit les conductions vraies dans les territoires homogènes, les centres, le tissu de conduction et le myocarde banal... »

Elle diminue considérablement les retards qui se manifestent dans la transmission entre territoires voisins...

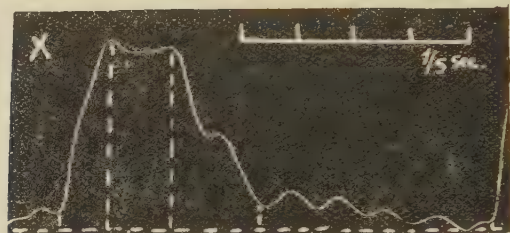
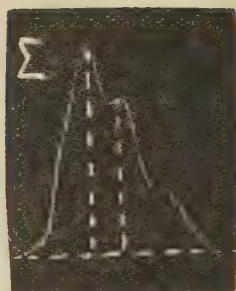
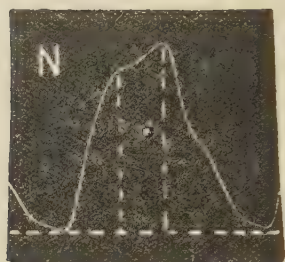
Globalement, elle accélère la transmission auriculo-ventriculaire et ralentit la conduction dans les territoires auriculaires et ventriculaires. »

Enfin, il est un caractère chronologique qui varie en général sur les muscles comme la chronaxie, c'est la durée de la contraction, ici, de la systole. Or, si on s'est beaucoup préoccupé de l'amplitude de cette contraction (inotropisme), on s'est beaucoup moins intéressé à cet autre facteur, pourtant d'un intérêt certain. Les considérations chronologiques envisagent surtout le rythme et peu la durée de la systole.

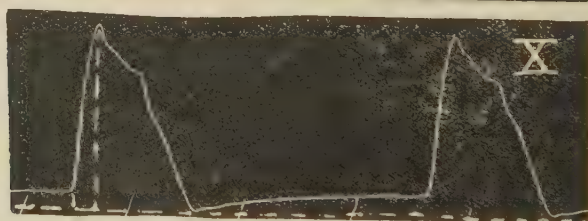
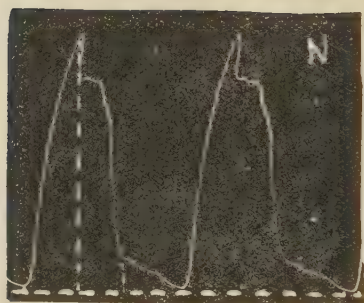
Ce facteur vient d'être particulièrement étudié dans des expériences récentes de KRUTA, mais dans des conditions de rythme et de température qui permettent difficilement de les étendre au cœur *in situ*.

Si on considère l'ensemble de la révolution cardiaque, la systole tient bien moins de place dans l'action du vague que pendant celle du sympathique. Les nerfs inhibiteurs sont considérés comme « diastolisants » et les nerfs accélérateurs comme « systolisants ».

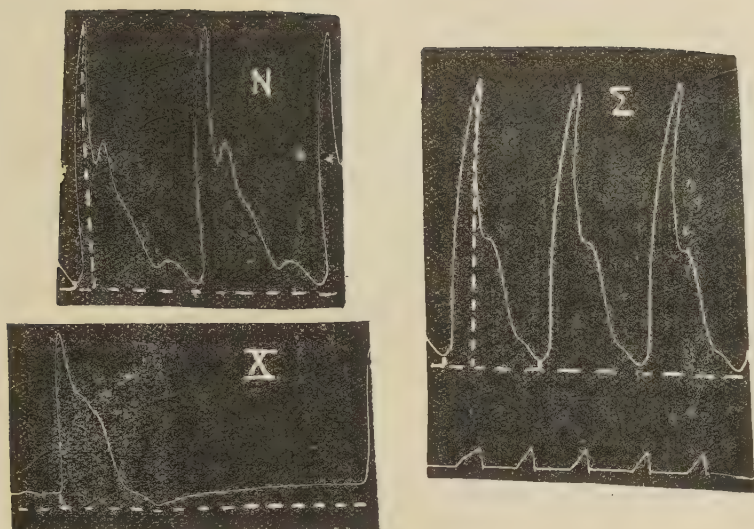
En ce qui concerne la durée absolue de la systole, l'appréciation en est assez délicate en raison des modifications d'amplitude et de forme : à égalité de durée une systole peu am-



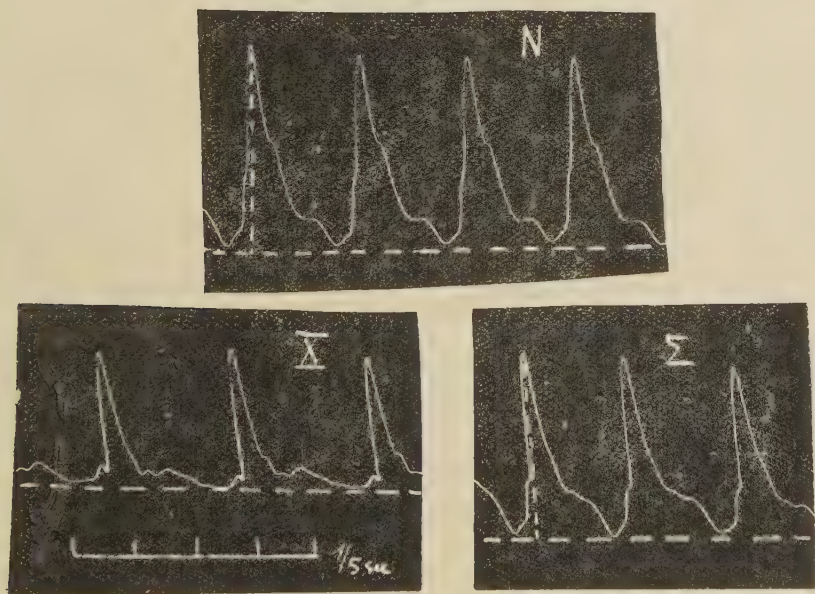
I



II



III



IV

FIG. 8. — Divers exemples de modification du cardiogramme sous l'effet de l'excitation des nerfs extrinsèques chez le chien (N, état normal ; X, pendant l'excitation du pneumogastrique, Σ pendant celle du sympathique) (temps en 1/5 de sec.).

ple comme celles qui se produisent sous l'action du vague, semble plus longue qu'une systole très ample (action du sympathique) — l'ascension de la courbe systolique serait souvent plus brusque sous l'effet du sympathique, plus inclinée sur l'axe des abscisses que sous celle du vague (action klinotrope de BOHNENKAMP), la ligne de descente serait plus abrupte sous l'action du vague.

Nos propres enregistrements sur le cœur du Chien, nous ont permis de nous rendre compte de la difficulté de cette recherche en raison de telles modifications de la systole. Elles nous amènent aux conclusions suivantes :

a) L'action des nerfs extrinsèques cardiaques porte surtout sur la diastole, considérablement allongée par le vague et diminuée par le sympathique ; la durée de la systole n'est que peu modifiée et reste assez voisine de la normale.

b) La durée de la systole est parfois légèrement allongée lors de l'excitation du vague et diminuée lors de celle du sympathique. Mais l'inverse peut être également réalisé.

c) Contrairement aux affirmations des auteurs précédents, nous trouvons que la phase ascendante de la systole est souvent plus courte, donc plus redressée lors de l'excitation du vague, plus prolongée lors de celle du sympathique. Dans le cas où la durée totale de la systole est allongée par l'excitation du vague, cette phase ascendante est raccourcie, mais le pneumogastrique, à l'inverse du sympathique, prolonge en général le plateau systolique et ralentit la décontraction.

Les graphiques joints (figure 8) donnent quelques exemples de ces phénomènes.

Une telle diminution de la durée de la systole au cours de l'action vagale a déjà été signalée par divers auteurs.

RIJLAND a constaté un phénomène analogue : « Dans le myocarde auriculaire et ventriculaire l'excitation du pneumogastrique détermine une diminution de la hauteur de contraction, une diminution de sa durée locale et de sa durée globale et une augmentation de la vitesse de conduction ».

Nous reproduisons ici (figure 9) le graphique de ARLONG (1894) qui montre, comme l'indique l'auteur, une diminution nette de la durée systolique : les modifications « portent sur la durée de la systole qui est moins grande qu'à l'état normal ».

Cette série de faits nous montre nettement que la chro-

naxie n'est pas le seul paramètre qui nous permette de considérer que, lors de l'action du vague, il y a activation et sous celle du sympathique, inhibition de certaines fonctions myocardiques. Parallèlement, d'autres fonctions aussi importantes, mais plus apparentes (chronotropisme) sont inhibées dans le premier cas, accélérées dans le second. Peut-

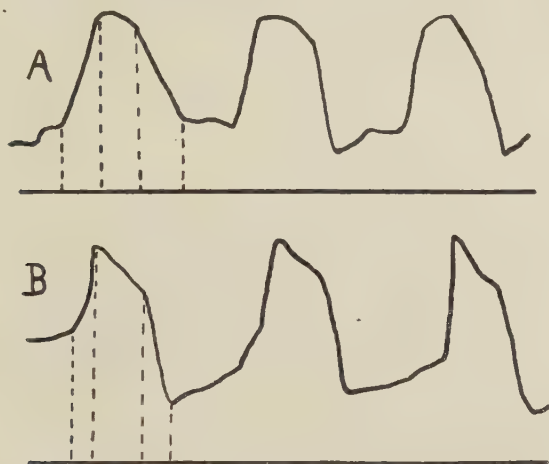


FIG. 9. — Modification de la durée systolique pendant l'excitation du vague. A, systoles normales ; B, pendant excitation du vague (d'après Arloing).

être, si les premières sont en rapport avec une variation réelle de l'activité fonctionnelle protoplasmique, les secondes dépendent-elles de variations de polarisation : ainsi, par exemple, l'augmentation de polarisation serait responsable des processus d'inhibition causés par le vague, soit en ce qui concerne la conduction, puisqu'une augmentation de polarisation d'un nerf ralentit l'influx nerveux, soit en ce qui concerne le rythme, une augmentation de polarisation favorisant, d'après MONNIER, la rythmicité.

La variation de chronaxie n'est pas en effet en relation étroite, directe, avec la variation du rythme. C'est ce qu'avait constaté H. FRÉDÉRICQ après avoir étudié de nombreux poissons : « Une relation ferme ne peut être établie, écrivait-il,

entre la fréquence des contractions et les valeurs chronaxiques ».

On peut distinguer quatre modalités d'action différentes : parmi les augmentateurs, comme les diminueurs de chronaxie, il existe des agents accélérateurs et inhibiteurs du rythme cardiaque. En voici quelques types :

1° Diminueurs de la chronaxie : a) ralentisseurs : pneumogastrique et acétylcholine, yohimbine, nicotine (première phase), etc... ;

b) Accélérateurs : caféine (première phase), alcalinisation, chaleur...

2° Augmentateurs de la chronaxie : a) accélérateurs : sympathique et adrénaline, atropine, deuxième phase de : nicotine, caféine, digitaline, strophantine, spartéine ;

b) Ralentisseurs : quinidine, curare, acidification, refroidissement, première phase de : digitaline, spartéine.

Il y a donc des cas où, sur le cœur, une accélération de rythme s'accompagne de diminution de chronaxie et un ralentissement du rythme d'augmentation de la chronaxie.

Pour ces corps, la théorie protoplasmique de l'activation et de l'inhibition s'applique sans difficulté dans le cas du cœur comme dans celui de l'intestin.

D'après MONNIER, quand il y a parallélisme entre les indications de la chronaxie et de la rythmicité (quinidine par exemple), c'est qu'on a affaire vraiment à une réelle modification de la constante de temps du myocarde, et non pas à un simple retentissement d'une variation de polarisation. Il y aurait ainsi sur le myocarde des agents faisant varier la polarisation de façon prépondérante et d'autres modifiant au contraire surtout l'activité fonctionnelle.

Mais, de même que pour l'action des nerfs extrinsèques, il est possible de montrer que la variation de chronaxie est bien, dans tous les cas, le signe d'une variation réelle de l'activité fonctionnelle protoplasmique, qu'à la diminution de chronaxie correspond par exemple une activation à certains points de vue, que le rythme soit corrélativement ralenti ou accéléré.

Considérons des enregistrements obtenus avec les quatre types de corps précédents (figure 10), nous voyons que l'allure de la révolution cardiaque diffère d'un corps à l'autre, et en ce qui concerne le rapport entre systole et diastole,

et en ce qui concerne la durée absolue de la systole. C'est ce qu'indique le tableau suivant :

Type (Classification préc ^{te})	Action de :	Durée de Systole	(msec) Diastole
1b	Chaleur (40°)	101	126
1a	Acétylcholine	126	243
	Normal	130	130
2a	Adrénaline	134	118
2b	Froid (0°)	193	134

La systole est raccourcie en durée par les diminueurs de chronaxie et allongée par les augmentateurs de chronaxie.

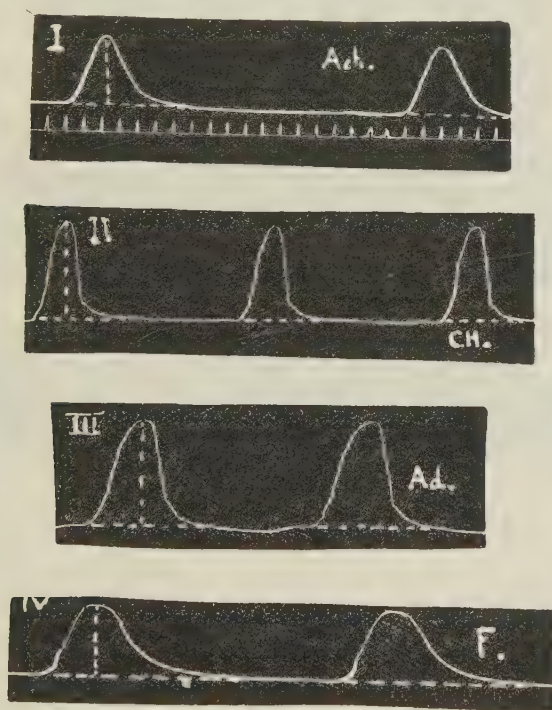


FIG. 10. — Action des quatre types d'agents modificateurs du rythme cardiaque sur le cardiogramme (cœur de grenouille). I, acétylcholine ; II, chaleur (40°) ; III, adrénaline ; IV, froid (0°). (Temps en 1/5 de sec.).

Mais l'effet est marqué dans le cas des actions de refroidissement et de réchauffement qui modifient parallèlement le rythme, au contraire, adrénaline et acétylcholine ne modifient que peu la durée de la systole en accord avec nos résultats sur les nerfs extrinsèques.

La diastole varie dans le même sens que la systole par le refroidissement et l'échauffement, mais la variation est bien moindre : ces types d'agents exercent leurs effets principalement sur la durée de la systole. Au contraire, acétylcholine et adrénaline modifient beaucoup la durée de la diastole, l'acétylcholine l'augmentant et l'adrénaline la diminuant.

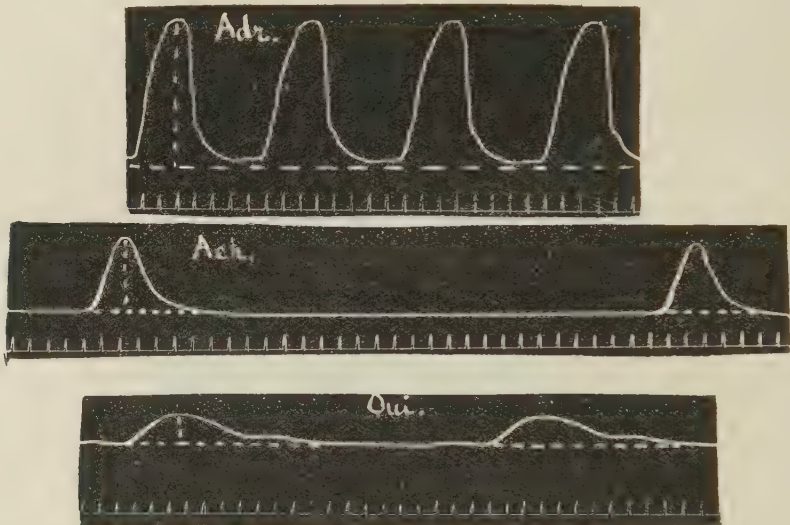


FIG. 11. — Modification du cardiogramme (cœur de grenouille) par l'adrénaline, l'acétylcholine et la quinidine.

Nous voyons donc que tous les diminueurs de chronaxie, qu'ils soient accélérateurs ou ralentisseurs, diminuent la durée systolique, tous les augmentateurs de même augmentent cette durée. La figure 11 donne un autre exemple de ces phénomènes.

S'il est possible de penser que dans le cas de l'action de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur la diastole, les phénomènes de polarisation peuvent jouer un rôle important, de

même que dans l'action des nerfs extrinsèques, pour tous les autres corps et même pour la modification de la durée de la systole par ces mêmes corps, tout se passe bien comme si la diminution de chronaxie indiquait une activation fonctionnelle et l'augmentation de chronaxie un ralentissement fonctionnel.

Nous pourrions dire qu'alors que, sur l'intestin, il semble y avoir toujours parallélisme entre l'activité fonctionnelle et la rythmicité, les variations de cette activité fonctionnelle paraissant entraîner les modifications du rythme, dans le cas du cœur, au contraire, il peut y avoir dissociation entre les deux phénomènes, l'activité fonctionnelle pouvant être augmentée quand la rythmicité est diminuée et inversement, ce qui arrive précisément pendant le fonctionnement des nerfs extrinsèques cardiaques.

Nous pouvons distinguer sur le myocarde deux processus différents :

1° L'activité fonctionnelle qui est d'autant plus grande que la chronaxie est plus petite ; 2° la rythmicité qui paraît indépendante de la valeur des chronaxies.

Au cours de nos études antérieures sur les variations d'excitabilité des fibres cardio-accélératrices et cardio-inhibitrices, nous n'avions envisagé que des corps appartenant à deux des types précédents, ayant sur la chronaxie comme sur le rythme une action parallèle à celle des médiateurs chimiques.

Quand un augmentateur de chronaxie accélérateur favorise l'action du sympathique et entrave celle du pneumogastrique, ce qui intervient est-ce la variation de chronaxie, comme le fait prévoir la théorie des nerfs itératifs, ou au contraire la variation de rythme ? L'atropine, par exemple, augmentait-elle le temps de sommation sur le pneumogastrique jusqu'à le bloquer de par son action augmentatrice des chronaxies ou en tant qu'accélérateur du cœur ?

Il était nécessaire de reprendre ces recherches avec les deux autres types d'agents modificateurs du rythme cardiaque, ceux dont l'action diffère en partie et de celle du sympathique, et de celle du pneumogastrique. Comme augmentateur de chronaxie, ralentisseur du rythme, nous avons utilisé la quinidine ; comme diminueur de chronaxie, accé-

lérateur, pour raison de commodité, l'action de faibles doses de caféine (injection intraveineuse de 1 cgr. de caféine).

1° la quinidine commence par diminuer de façon assez notable, puis, par la suite, augmente les chronaxies, et du sympathique et du pneumogastrique. Mais son action caractéristique, liée à l'empoisonnement du myocarde, porte sur les temps de sommation : il est diminué sur le sympathique, augmenté sur le pneumogastrique, si bien qu'il y a inversion des deux temps de sommation. Avec de fortes doses, l'augmentation du temps de sommation sur le pneumogastrique est telle que le nerf devient inexcitable de par l'empoisonnement de l'organe d'aboutissement. Une telle inexcitabilité du pneumogastrique sous l'action de la quinidine avait déjà été signalée par LEWIS et ses collaborateurs.

2° La caféine exerce son action sur le cœur en deux phases : il y a d'abord diminution, puis augmentation des chronaxies (F. VAHL) ; cependant elle accélère toujours le rythme cardiaque. Son action sur les temps de sommation des systèmes extrinsèques comprend également deux phases : pour de faibles doses (injection de quelques centigrammes) qui diminuent les chronaxies cardiaques, le temps de sommation sur le pneumogastrique est diminué, sur le sympathique il est augmenté. Avec des doses plus fortes (injection de quelques décigrammes), c'est l'inverse et le pneumogastrique peut devenir inexcitable. Rappelons que des résultats analogues avaient été obtenus par FRÉDÉRICQ et BACQ sur le pneumogastrique de la Tortue. Parallèlement, nous avons noté une diminution des chronaxies nerveuses ; avec des doses très élevées, il y a, au contraire, augmentation considérable de la chronaxie des fibres sympathiques, et on peut aboutir à une inexcitabilité causée uniquement par leur empoisonnement, puisque le temps de sommation reste diminué, tant que la fibre est excitable.

Nous voyons donc que ce qui compte vis-à-vis des nerfs extrinsèques cardiaques, ce ne sont pas les variations du rythme cardiaque, mais uniquement celles des chronaxies myocardiques. L'action du pneumogastrique est favorisée par de petites doses de caféine, accélérateur cardiaque, comme par une injection d'acétylcholine, ralentisseur cardiaque, son intermédiaire chimique, parce que ces deux agents sont

des diminueurs de chronaxie ; au contraire, la quinidine, ralentisseur cardiaque, entrave autant l'action du pneumogastrique que l'atropine, accélérateur cardiaque, ces deux corps augmentant les chronaxies cardiaques. Ces résultats sont en parfait accord avec la théorie générale des nerfs itératifs : tous les diminueurs de chronaxie, réduisant l'hétérochronisme entre le cœur et les fibres vagales, doivent faciliter l'action de ce nerf ; tous les augmentateurs de chronaxie, augmentant l'hétérochronisme, favorisent le sympathique.

La diminution d'efficacité de la stimulation du pneumogastrique cardiaque par l'acidification (H. FRÉDÉRIQ), le refroidissement ou le curare, tous agents ralentisseurs du rythme cardiaque et augmentateurs de la chronaxie, devient ainsi aisément explicable.

Ce sont donc les mêmes agents qui diminuent la chronaxie, c'est-à-dire provoquent l'activation des fibres contractiles du cœur comme de l'intestin ; d'autres agents au contraire, augmentant leur chronaxie, rendent ces fibres moins rapides. Dans les deux cas les diminueurs de chronaxie favorisent l'action du pneumogastrique et entravent celle du sympathique ; les augmentateurs de chronaxie ont l'effet inverse. Mais, sur l'intestin, une augmentation de chronaxie produit toujours une diminution du péristaltisme et une diminution de chronaxie, une augmentation du péristaltisme. Sur le cœur, il n'y a pas de rapport entre valeurs de la chronaxie et du rythme ; le pneumogastrique, nerf inhibiteur du rythme, se comporte comme activateur des éléments du myocarde ; le sympathique accélérateur du rythme diminue la vitesse fonctionnelle de ces éléments. On pourra donc arriver ici à ce paradoxe, qui ne se réalise pas dans le cas de l'intestin, d'un corps favorisant l'action d'un des nerfs extrinsèques, parce que modifiant comme lui les chronaxies cardiaques, et cela bien qu'il exerce sur le rythme une action inverse de celle du nerf.

En particulier l'acidification augmente les chronaxies, diminue la vitesse fonctionnelle des fibres tant cardiaques qu'intestinales. Elle favorise l'inhibition (TIFFENEAU et BROWN). On aurait donc pu s'attendre à ce qu'elle favorise le pneumogastrique cardiaque ; mais, en fait, bien que ralentissant comme lui le rythme, elle entrave son action comme tous les augmentateurs de chronaxie.

Ces variations identiques du temps de sommation sous l'effet de l'adrénaline et de la quinidine ne sont pas en faveur d'un mode d'action différent de ces deux substances sur le myocarde. Dans les deux cas, c'est la variation de chronaxie qui intervient.

5. — SENSIBILITE ELECTIVE DU MYOCARDE ET DU TISSU NODAL.

Ayant ainsi précisé le mode d'action des divers types d'agents sur les systèmes itératifs cœur-nerfs extrinsèques et ayant pu établir analogies et différences avec le cas de l'intestin, nous avons voulu étudier de plus près les modifications de l'excitabilité myocardique elle-même.

Pour cela, nous avons mesuré simultanément chez le chien les chronaxies des deux tissus myocardiques au cours de diverses actions, reprenant ainsi les expériences qui avaient été effectuées dans quelques cas : atropine (C. VEIL), digitale (M. LAPICQUE), strophanthine (L. et M. LAPICQUE), spartéine (MERCIER et CHERBULIEZ), caféine (VAHL), etc..., mais presque toujours sur la Grenouille.

Nous avons utilisé des chiens anesthésiés au chloral-morphine ; les mesures ont été faites à thorax fermé, par la méthode de C. VEIL et VAN BOGAERT (mise en place de trois aiguilles d'argent au contact du cœur, à travers les espaces intercostaux, l'une étant au niveau de la pointe du cœur, les deux autres encadrant le sillon auriculoventriculaire). L'a-node étant l'électrode située à gauche du sillon, on prend comme cathode successivement l'électrode de droite (excitation transversale : chronaxie du faisceau de His), puis l'électrode apexienne (excitation longitudinale : chronaxie du ventricule). Le seuil consistait en une extrasystole aisément visible au mouvement de l'aiguille cathode. Les excitations étaient portées à l'aide de décharges de condensateurs, le circuit étant déshunté, une résistance de 7.000 ohms en série avec la préparation.

Nous avons ainsi retrouvé le rapport normal entre chronaxie myocardique et chronaxie hisienne, cette dernière étant de 2 à 3 fois plus élevée.

Les substances étaient introduites par voie intra-veineuse. Quelques expériences ont été réalisées sur le cœur de Grenouille à découvert, les substances étant appliquées directement sur le cœur. Dans ce cas, nous avons, soit appliqué la méthode de C. VEIL et VAN BOGAERT, soit mesuré directement la chronaxie du faisceau auriculoventriculaire chargé sur les électrodes. L'action des variations de pH et de température a été faite uniquement sur la Grenouille.

1° Après faradisation du pneumogastrique cervical, lorsque le cœur a repris ses battements sur un rythme ralenti, on constate une diminution des deux chronaxies, mais toujours la diminution est bien plus considérable pour la chronaxie la plus élevée, celle du faisceau et il en résulte assez souvent une égalisation des deux chronaxies à un niveau bas, inférieur à la chronaxie normale du ventricule. En quelques minutes, on note un retour progressif à l'état normal en même temps que le rythme se rétablit. L'injection d'acétylcholine, intermédiaire chimique parasympathique, provoque les mêmes effets : diminution du rapport des chronaxies ou même égalisation de ces chronaxies.

M. LAPICQUE et C. VEIL avaient déjà constaté sur la Grenouille et la Tortue que la chronaxie du faisceau auriculoventriculaire était modifiée dans le même sens que celle du ventricule par l'excitation du pneumogastrique, et leurs chiffres montraient, dans certains cas, une diminution du rapport des chronaxies.

2 °La faradisation du sympathique à l'anse de VIEUSSENS, le cœur étant fortement accéléré, nous donne une augmentation des chronaxies ; ici aussi, l'augmentation la plus considérable porte sur la chronaxie du faisceau ; le rapport augmente, il s'établit un hétérochronisme plus marqué entre les deux parties du myocarde. L'injection d'adrénaline, intermédiaire chimique sympathique, a la même action.

Nous voyons que le myocarde proprement dit et le tissu de conduction qui sont normalement d'excitabilité différente, ne possèdent pas non plus la même sensibilité vis-à-vis des nerfs extrinsèques ; le tissu de conduction étant le plus lent se trouve également le plus sensible.

L'action bathmotrope ne réside pas seulement en une simple métachronose, traduisant le ralentissement ou l'activation fonctionnels des deux éléments du myocarde. Il y a

en outre modification du rapport des chronaxies du myocarde et du tissu de conduction, rapport qui, ainsi que l'ont établi M. LAPICQUE et C. VEIL, est un grand facteur de l'automatisme cardiaque. Remarquons que, dans les deux cas, c'est le tissu de conduction qui est le plus sensible : ainsi s'explique que les modifications les plus importantes portent sur ce tissu, et que, par contre, la durée de la systole ne soit que peu modifiée.

3° Les divers agents accélérateurs que nous avons étudiés ont pour action commune d'augmenter l'hétérochronisme qui existe normalement entre myocarde et tissu de conduction. Cette augmentation peut se faire suivant deux mécanismes différents :

a) Soit par augmentation plus marquée de la chronaxie du tissu de conduction que de celle du myocarde ; tel était le mode d'action du sympathique et de l'adrénaline ; c'est également celui de l'atropine et celui de doses suffisantes de nicotine, caféine, digitaline, strophanthine, spartéine. Quand ce processus devient très accentué, on aboutit à une dissociation auriculoventriculaire.

b) Soit par diminution plus marquée de la chronaxie du myocarde que de celle du tissu de conduction : alcalinisation, chaleur, caféine (première phase).

4° Les agents inhibiteurs, au contraire, diminuent l'hétérochronisme et tendent à égaliser les deux chronaxies cardiaques. Ici encore, cette égalisation peut se faire, soit à un niveau bas, soit à un niveau élevé :

a) Comme le pneumogastrique et l'acétylcholine, l'yohimbine, les faibles doses de nicotine diminuent plus la chronaxie du tissu de conduction que celle du myocarde.

b) La quinidine augmente par contre beaucoup plus la chronaxie du myocarde que celle du tissu de conduction. La même action se retrouve pour l'acidification, le refroidissement, le curare, l'action des petites doses de la digitaline, la spartéine, etc... Notons que l'action de la quinidine avait été étudiée sur le ventricule seul par H. FRÉDÉRICQ et M. LAPICQUE. Dans le cas de ces derniers corps, il est également possible pour une trop forte variation du rapport des chronaxies d'obtenir de l'allorhythmie (C. VEIL).

D'après ces résultats, la rythmicité cardiaque qui n'est pas sous la dépendance de la valeur des deux chronaxies

cardiaques serait en relation avec leur rapport : un cœur à hétérochronisme diminué étant ralenti, et un cœur à hétérochronisme augmenté étant accéléré, sans que nous puissions comprendre encore le mécanisme intime du phénomène.

Il ne s'agit pas là d'une simple coïncidence : en effet, les mêmes processus s'obtiennent sous l'effet d'actions aussi différentes que celles d'agents chimiques, de la température, de la concentration en ions H^+ . Mais, d'autre part, il est bien évident que ce phénomène ne saurait être cause de la rythmicité dont l'origine est sinusale. Aussi peut-on admettre qu'il s'agit là d'une condition obligatoire, mais non suffisante, de la rythmicité : le ralentissement du rythme exigerait un rapprochement des deux chronaxies.

Ce qu'il faut noter, c'est la sensibilité très différente aux divers agents du myocarde proprement dit et du tissu de conduction, cette différence étant en relation avec leur différence de chronaxie.

Nous pouvons résumer ainsi ces diverses actions :

1° AGENTS A PRÉDOMINANCE SUR LE TISSU DE CONDUCTION

a) *Diminuteurs de chronaxie* (donc activateurs myocardiques, et rapprocheurs des chronaxies, ralentisseurs du rythme) : acétylcholine (médiateur vagal), yohimbine, nicotine (première phase).

b) *Augmentateurs de chronaxie* (donc inhibiteurs myocardiques, et éloigneurs des chronaxies, accélérateurs du rythme) : adrénaline (médiateur sympathique), atropine, deuxième phase de : nicotine, caféine, digitaline, strophantine, spartéine.

2° AGENTS A PRÉDOMINANCE SUR LE MYOCARDE

a) *Diminuteurs de chronaxie* (donc activateurs myocardiques et éloigneurs des chronaxies, accélérateurs du rythme) : caféine (première phase), alcalinisation, chaleur.

b) *Augmentateurs de chronaxie* (donc inhibiteurs myocardiques et rapprocheurs des chronaxies, ralentisseurs du rythme) : quinidine, curare, acidification, refroidissement, première phase de digitaline, spartéine...

La classification sous cette forme nous montre que ce sont les corps à action prédominante sur le myocarde qui possèdent des effets analogues à ceux des corps qui modifient le péristaltisme intestinal : la modification d'activité fonctionnelle se traduit parallèlement, soit par une diminution de

chronaxie et une accélération du rythme, soit par une augmentation de chronaxie et une inhibition du rythme. Dans ce cas c'est vraisemblablement la modification profonde de l'activité myocardique avec les changements connexes qui en résultent (notamment période réfractaire) qui est responsable de la variation du rythme, tout au moins pour une part ; le changement moindre, mais de même sens, d'activité du tissu de conduction intervenant également.

Au contraire, le premier type d'agents exerce son action sur un tissu spécial qui n'existe pas dans le cas de l'intestin ; sur ce tissu spécial différencié vers la fonction de conduction, une diminution de chronaxie est connexe d'un ralentissement du rythme, et une augmentation de chronaxie d'une accélération de ce rythme. Alors que, sur le myocarde proprement dit, les phénomènes se passaient un peu comme sur la fibre intestinale, sur le tissu de conduction, les phénomènes sont plutôt analogues à ceux qui se produisent sur le nerf, et les variations de polarisation peuvent jouer un rôle important comme l'admet MONNIER.

On voit qu'un diminueur de chronaxie à prédominance myocardique ne peut qu'éloigner les deux chronaxies, alors qu'un diminueur à prédominance sur le tissu de conduction ne peut que les rapprocher, et inversement pour les augmentateurs de chronaxie, si bien que l'égalisation ou l'écartement des chronaxies pourrait être considéré comme une conséquence du mode d'action de la substance étudiée et (ce mode d'action conditionnant lui-même la variation du rythme) comme une conséquence obligatoire et non point une cause de ce changement de rythme. Ainsi pourrait-on comprendre que, quel que soit le type de ralentisseur, il y a toujours égalisation des chronaxies.

Il faut enfin retenir que, vis-à-vis des nerfs extrinsèques cardiaques, ce qui compte c'est uniquement la variation d'activité fonctionnelle que traduit le sens de la variation de chronaxie toujours identique dans les deux tissus. Un diminueur de chronaxie, qu'il agisse de façon prépondérante sur le myocarde ou sur le tissu de conduction, favorisera toujours le pneumogastrique et entravera le sympathique.

Mais seuls les corps à action prédominante sur le tissu de conduction agiront comme les nerfs et sur la chronaxie et sur le rythme, parce que les médiateurs rentrent précisément

dans ce groupe de corps. Ceux qui agissent surtout sur le myocarde modifieront comme le nerf la chronaxie, mais en sens inverse, le rythme.

Notre étude chronaximétrique est, on le voit, en parfait accord avec les données de nos enregistrements cardiographiques (se reporter fig. 10 et 11). Les corps qui modifient plus la chronaxie du myocarde sont ceux qui modifient surtout la durée de la systole, moins celle de la diastole ; ceux qui changent davantage la chronaxie du tissu de conduction sont ceux qui font varier surtout la durée de la diastole. Le seul aspect du tracé cardiographique permettrait presque de prédire à quel type de corps on a eu recours.

Ceci suggère bien deux modes d'action différents pour la régulation du chronotropisme.

Mise à part l'action de faibles doses de caféine, qui diminue les chronaxies, les corps utilisés en thérapeutique cardiaque (digitaline, spartéine, quinidine, caféine à plus fortes doses) diminuant la vitesse fonctionnelle des fibres myocardiques, augmentant leurs chronaxies, favorisent le sympathique et entravent le pneumogastrique allant jusqu'à rendre ce nerf inexcitable indirectement, de par leur action sur le myocarde, action de même sens que celle de l'atropine. Mais ces corps n'agissent pas identiquement ainsi que nous l'avons indiqué, sur les deux chronaxies cardiaques. Ralentisseurs du rythme, la quinidine les rapproche ; la digitaline, la spartéine, la strophantine les rapprochent d'abord (ralentissement), puis les écartent (accélération). La caféine, accélérateur cardiaque à toutes doses, écarte les chronaxies aussi bien dans la phase de diminution que dans la phase d'augmentation de celles-ci. Enfin, à ces actions d'origine purement myocardique, il ne faut pas oublier que, pour de plus hautes doses de spartéine ou de caféine, s'ajoute un empoisonnement des fibres sympathiques elles-mêmes, ce qui isole le cœur de toute influence extrinsèque.

CHAPITRE VI

VASOMOTRICITE

Les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux sont sous la dépendance de deux catégories de nerfs : nerfs vasoconstricteurs et nerfs vasodilatateurs. Les premiers sont des nerfs adrénargiques appartenant au sympathique ; pour les seconds, le problème est complexe : il existe des nerfs vasodilatateurs bien distincts appartenant au parasympathique (nerf lingual — nerf érecteur) et considérés comme cholinergiques. Les vaisseaux de ces territoires sont donc en rapport avec deux nerfs extrinsèques antagonistes. Mais la plupart des fibres vasodilatatrices sont mélangées aux fibres vasoconstrictrices dans les filets sympathiques. Comme elles sortent de la moelle par les racines postérieures, LANGLEY les a considérées comme des fibres sensibles fonctionnant de façon antidromique. Pour KEN KURÉ, il s'agirait de fibres végétatives efférentes purement sensibles (parasympathique spinal) ⁽¹⁾. Pour DALE, ces fibres, comme les précédentes, seraient cholinergiques, mais l'atropine n'exerce pas dans ce cas une action paralysante, ce qui est l'habitude pour les innervations cholinergiques. LEWIS, KROGH, UNGAR attribuent le rôle de médiateur à une substance histaminique. Il pourrait même en être ainsi dans le cas de tous les vasodilatateurs.

Il faut noter que ces deux hypothèses ne sont pas exclusives, puisque l'histamine ne serait libérée qu'à la terminaison sensible par excitation antidromique, dès lors ce pourrait être l'acétylcholine qui serait libérée au niveau du vaisseau par réflexe d'axone.

(1) S. OINUMA a trouvé, sur la grenouille, que les fibres vasodilatatrices des racines postérieures ont une chronaxie voisine de celle des fibres vasoconstrictrices sympathiques. Ceci est en opposition avec la conception de LANGLEY.

Quand un même filet nerveux contient des fibres vasoconstrictrices et vasodilatatrices, c'est l'effet des premières qui l'emporte lors de la stimulation de ce filet nerveux.

Les fibres lisses vasculaires et les cellules nerveuses qui les accompagnent seraient, peut-être, douées d'un certain automatisme propre (MARCEAU, LERICHE et FONTAINE). « Il nous semble, écrivent ces auteurs, que le plan de l'innervation vasculaire se calque sur celui du système entérique, sur celui du cœur : à la périphérie, il y a des centres moteurs ganglionnaires suffisants à eux seuls pour entretenir le mouvement, même en dehors de toute connection nerveuse extra-vasculaire ».

Si le mécanisme de l'action vasoconstrictrice paraît assez clair, il n'en est pas de même de l'action vasodilatatrice. Doit-on considérer les nerfs vasodilatateurs comme une variété de nerfs d'arrêt analogues aux autres nerfs inhibiteurs, ou ces nerfs possèdent-ils une activité motrice propre inverse de celle des vasoconstricteurs ?

Dans ce dernier cas, il faudrait supposer l'existence de deux catégories de fibres lisses vasculaires vasoconstrictrices et vasodilatatrices. Or une telle distinction n'a jamais été faite.

Cependant, un phénomène, l'inversion des effets constricteurs de l'adrénaline, paraît s'opposer à la conception des vasodilatateurs — nerfs inhibiteurs vasculaires : après action d'agents sympatholytiques, yohimbine, 933 F, l'injection d'adrénaline ne provoque plus de vasoconstriction, mais de la vasodilatation. On explique ce phénomène en disant qu'à l'état normal l'adrénaline excitait, et les vasoconstricteurs et les vasodilatateurs, et qu'après sympatholytiques, l'action sympathique étant paralysée, elle ne peut plus exciter que les vasodilatateurs, dont les effets ne sont plus masqués. Comme l'action de l'adrénaline ne porte pas sur les fibres nerveuses, mais sur les muscles vasculaires, cette explication exige aujourd'hui de reconnaître l'existence de deux catégories de muscles, sinon elle doit être abandonnée.

1. — ETAT NORMAL.

Les fibres vasoconstrictrices qui, chez le Chien, ont été étudiées par la méthode chronaximétrique (A. et B. CHAU-

CHARD et leurs collaborateurs) sont les fibres du sciatique, celles du splanchnique (vasoconstriction générale ou rein), celles contenues dans le sympathique cervical. Parmi les fibres vasodilatatrices seules ont été étudiées les fibres contenues dans le lingual.

Mis à part le cas de la vasoconstriction abdominale, où les seuils peuvent être lus directement sur le graphique de la pression carotidienne ou fémorale, ces études peuvent être effectuées à l'aide de deux méthodes différentes :

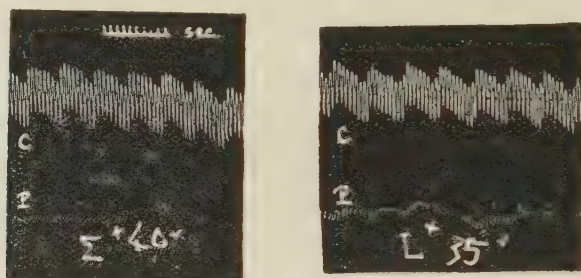


FIG. 12. — Pression carotidienne centrale (c) et périphérique (p). Chien. A gauche, seuil d'excitation du sympathique (vasoconstriction) ; à droite, seuil d'excitation du lingual (vasodilatation).

1° A l'aide de l'enregistrement de la tension artérielle périphérique dans l'artère de la région étudiée : artère carotide ou linguale pour la tête. En même temps est enregistrée la pression centrale dans l'autre bout de l'artère. On peut ainsi éliminer les variations de pression générales : une variation de pression périphérique n'indique de la vasoconstriction ou de la vasodilatation que si elle n'est pas accompagnée de variation de la pression centrale. Le seuil consiste en une légère chute de la pression (vasodilatation) ou une légère montée de la pression (vasoconstriction) périphérique (figure 12). L'emploi du manomètre à amplitude réglable de FIESCHI qui permet d'amplifier la pression périphérique est particulièrement recommandable.

2° La méthode pléthysmographique peut être employée pour repérer les variations vasomotrices globales dans un

organe isolable. Elle a servi à A. et B. CHAUCHARD et D. T. BARRY pour étudier la vasomotricité rénale. Nous l'avons employée dans le cas de la glande sous-maxillaire. La capsule de la glande est décollée en ayant soin de ne léser aucun vaisseau, aucune branche nerveuse. On glisse sous la glande une petite plaque de liège qui constitue un plancher incompressible ; sur la face supérieure, on applique un tambour de MAREY de dimensions appropriées, la paroi élastique tournée vers la glande. Entre la plaque et le tambour maintenus par des liens passent sans être écrasés les hiles généralement au nombre de deux. Le tambour est mis en communication avec un tube en U de faible calibre (3 mm. de diamètre environ) contenant un index de liquide coloré. Il est possible ainsi de suivre les moindres variations du volume de la glande qui se manifestent avec une grande sensibilité par des oscillations du liquide dans le tube. On peut admettre que le seuil est atteint pour une ascension (vasodilatation) ou une descente (vasoconstriction) de l'index liquide d'un demi-centimètre de part et d'autre du maximum des oscillations dans le tube externe.

Il est utile d'enregistrer en même temps les variations de la pression artérielle générale.

Nous avons étudié la vasomotricité dans le domaine céphalique en nous adressant comme nerf vasodilatateur au lingual et comme nerf vasoconstricteur au sympathique cervical. Les chiens étaient anesthésiés au chloral-morphine ou au chloralose. Les mesures étaient prises alternativement sur les deux nerfs.

Accessoirement, nous avons expérimenté sur les fibres vasoconstrictrices du splanchnique, en les comparant aux fibres adrénalinosécrétrices.

Les fibres vasodilatatrices du lingual ont une chronaxie élevée : chronaxie de constitution 1 à 2 msec, chronaxie de subordination 0,5 à 1 msec). Les fibres vasoconstrictrices, quel que soit le nerf dans lequel on les examine, ont une chronaxie voisine : chronaxie de constitution 1,5 à 2 msec, chronaxie de subordination 1 msec. Les deux sortes de fibres sont donc, comme dans le cas de l'intestin, très voisines ; les fibres parasympathiques vasodilatatrices n'ont pas une chronaxie bien plus faible. Il s'agit de fibres nerveuses analogues.

Cependant, on peut dire que ce sont toujours les fibres vasodilatatrices qui ont une chronaxie un peu plus faible.

Rappelons que P. DUMONT, s'il a trouvé usuellement des valeurs analogues sur le sympathique cervical, a constaté que les chiens doivent être classés dans deux catégories en ce qui concerne l'excitabilité du sympathique cervical vasoconstricteur, les uns qui ont la chronaxie précédente, les autres à chronaxie beaucoup plus petite (0,2 msec). Nous-même, avons à plusieurs reprises rencontré de tels cas, non seulement sur le sympathique vasoconstricteur, mais sur d'autres fibres sympathiques.

« Peut-être, écrit DUMONT, y a-t-il là un rapport avec la classification qui range les sujets sous la dénomination de vagotoniques et de sympathicotoniques ». Cette hypothèse est confirmée par le fait que, là où le réflexe oculocardiaque est nettement positif, la chronaxie du sympathique cervical est longue, alors qu'au contraire elle est courte lorsque le réflexe est faiblement positif (DUMONT).

La saignée augmente considérablement la chronaxie des vasoconstricteurs splanchniques (A. et B. CHAUCHARD et D. T. BARRY).

Nous avons indiqué précédemment comment leur chronaxie permettait de distinguer les fibres vasomotrices d'autres fibres autonomes (sécrétoires, intestinales).

Le temps de sommation est le même, qu'on le mesure sur les fibres vasodilatatrices ou les fibres vasoconstrictrices : 6 sec. Ceci est en faveur d'une identité d'organe d'aboutissement pour les deux sortes de fibres, vraisemblablement les muscles lisses des vaisseaux, sans qu'il soit possible de juger si ces fibres sont différentes dans les deux cas, puisque la différence ne porterait pas sur leur excitabilité mais sur leur mode d'action mécanique. Nous avons donc affaire à un double système itératif tout à fait comparable au système intestinal. Le temps de sommation est le même sur tous les filets vasoconstricteurs.

Il traduit un hétérochronisme entre nerf et organe d'aboutissement. De cet hétérochronisme dû à la lenteur des fibres lisses vasculaires, L. et M. LAPICQUE ont donné une preuve directe chez la Grenouille. Alors que la chronaxie nerveuse est voisine de ce qu'elle est chez le Chien, la chronaxie musculaire déterminable sûrement par l'excitation unique qui

est inefficace sur le nerf, donne de 1 à 1,5 seconde. Sur l'oreille du lapin, nous avons obtenu par excitation unique, une chronaxie de 20 msec, donc plus élevée que sur l'intestin.

La saignée augmente le temps de sommation sur le splanchnique vasoconstricteur ; au contraire, d'après FIESCHI, la respiration artificielle diminue cette constante sur le lingual vasodilatateur.

2. — ACTIONS PHARMACOLOGIQUES.

Les divers agents pharmacologiques étudiés se répartissent suivant leur action dans les groupes suivants :

1° L'adrénaline, l'ergotamine dans sa première phase sympathomimétique, l'extrait posthypophysaire diminuent aussi bien le temps de sommation sur le sympathique que sur le lingual. On a affaire à un mode d'action analogue à celui que nous avons constaté dans le cas des agents pharmacologiques exerçant leurs effets sur la glande sous-maxillaire : les deux temps de sommation restent identiques.

2° L'yohimbine, l'ergotamine dans sa seconde phase et d'autres agents vasodilatateurs comme l'acétylcholine ou le nitrite de soude, exercent une action opposée sur les deux temps de sommation. Cette constante est diminuée sur les vasodilatateurs dont l'action est ainsi favorisée, elle est augmentée sur les vasoconstricteurs dont les effets sont entravés.

3° L'atropine a une action rigoureusement antagoniste de celle des corps précédents : elle diminue le temps de sommation sur les vasoconstricteurs et l'augmente sur les vasodilatateurs, ce qui finit par entraîner pour des doses plus fortes l'impossibilité de provoquer la vasodilatation par la stimulation du nerf. Avec ces deux derniers groupes de corps, nous avons des variations inverses des temps de sommation comme dans le cas du cœur ou celui de l'intestin.

Nous arrivons donc à une interprétation très difficile : la considération du premier groupe de corps ferait considérer les nerfs extrinsèques de la vasomotricité comme des nerfs synergiques également moteurs, les autres types d'action sont au contraire en faveur de la conception du nerf vaso-

dilatateur, nerf inhibiteur antagoniste du nerf vasoconstricteur.

Considérons maintenant les effets des médiateurs chimiques : la faradisation du sympathique diminue le temps de sommation sur le lingual, comme le fait l'adrénaline médiateur chimique supposé. Au contraire, celle du lingual augmente le temps de sommation sur le sympathique, comme le fait l'acétylcholine. Les deux médiateurs exercent une action synergique sur le système vasodilatateur, une action antagoniste sur le système vasoconstricteur.

Tous les agents vasomoteurs que nous avons étudiés exercent leur action à la périphérie, vraisemblablement sur les muscles lisses des vaisseaux. Nous n'avons trouvé aucune différence entre l'action périphérique de l'adrénaline et celle de la posthypophyse ou entre celle de l'acétylcholine et du nitrite de soude.

Tous les agents vasodilatateurs ont une action analogue à celle de l'acétylcholine et de la faradisation du lingual : ils modifient de telle sorte l'excitabilité des muscles vasculaires que l'action du nerf vasoconstricteur se trouve gênée et celle du nerf vasodilatateur favorisée. L'atropine possède une action rigoureusement antagoniste.

La plupart des agents vasoconstricteurs sont synergiques de l'adrénaline, médiateur sympathique : ils favorisent l'action des deux nerfs, exerçant sur le système vasoconstricteur un effet analogue à l'atropine et sur le système vasodilatateur un effet analogue à l'acétylcholine.

Ainsi l'analyse chronaximétrique montre qu'il est exact que l'adrénaline et la plupart des vasoconstricteurs sont également des agents vasodilatateurs, et il s'agit là d'une action périphérique.

Tout se passe comme s'il existait deux « organes d'aboutissement » également effecteurs l'un de vasoconstriction commandé par deux nerfs antagonistes et mis en état d'excitation par l'adrénaline, l'atropine et les vasoconstricteurs. d'inhibition par les vasodilatateurs — l'autre de vasodilatation commandé par deux nerfs synergiques et mis en état d'excitation par l'adrénaline, les vasoconstricteurs et les vasodilatateurs, d'inhibition par l'atropine.

Il faudrait vérifier cette hypothèse par des mesures directes portant sur les muscles des vaisseaux. Sur la grenouille,

L. et M. LAPICQUE ont constaté une diminution de chronaxie par l'adrénaline ⁽¹⁾ et une augmentation par l'atropine.

Quoi qu'il en soit, on voit que le double système neuro-effecteur de la vasomotricité possède une sensibilité pharmacologique spéciale bien caractéristique avec ses deux médiateurs incomplètement antagonistes.

Nous avons retrouvé des variations analogues du temps de sommation (diminution par l'adrénaline et l'atropine, augmentation par l'acétylcholine et l'yohimbine), sur le splanchnique vasoconstricteur.

La diminution du temps de sommation par l'adrénaline avait été notée pour les vasoconstricteurs par D. T. BARRY et A. et B. CHAUCHARD sur le splanchnique, P. DUMONT sur le sympathique cervical, pour le lingual vasodilatateur par FIESCHI. Dans ce cas la cocaïne exerce un effet analogue. L'action sympatholytique a été analysée par BARRY et A. et B. CHAUCHARD sur le système vasoconstricteur du rein. Ces mêmes auteurs ont obtenu des effets comparables à ceux de l'adrénaline en agissant sur la surrénale : « Toutes les fois que, par un procédé quelconque, on empêche le déversement de la sécrétion glandulaire dans la circulation générale, ce qui a pour effet d'abaisser la teneur en adrénaline dans le sang circulant, on note une augmentation de la chronaxie du nerf splanchnique et de la constante de temps de l'appareil vasoconstricteur. Au contraire, lorsqu'on augmente le taux de l'adrénaline par injection de cette substance, c'est une diminution de ces deux constantes de temps que l'on observe. »

Comment à la lumière de nos résultats peut-on comprendre l'inversion des effets vasoconstricteurs de l'adrénaline par les sympatholytiques ? De par son action périphérique l'adrénaline, nous l'avons démontré, favorise à la fois vasoconstriction et vasodilatation. Au contraire l'yohimbine favorise la vasodilatation et entrave la vasoconstriction. Faisons agir successivement ces corps, nous aurons l'addition de leurs effets sur l'excitabilité, avec cette restriction que

(1) La vaso-constriction rentrerait donc sans difficulté dans le cadre des « g.iocinèses » et le sympathique serait favorisé par les diminueurs de chronaxie. La question demanderait des recherches plus poussées.

l'action de l'adrénaline est plus fugace. Injectons de l'adrénaline, après avoir injecté de l'yohimbine, elle ajoutera son effet à celui de l'yohimbine sur les vasodilatateurs, dont le temps de sommation sera encore plus diminué ; mais sur les vasoconstricteurs, les deux effets étant de sens inverse, le temps de sommation restera élevé. L'appareil vasodilatateur est devenu très excitable, l'appareil vasoconstricteur peu excitable. Il en résulte qu'après des doses croissantes d'yohimbine, c'est, contrairement à ce qui se passe à l'état normal, l'effet vasodilatateur de l'adrénaline qui l'emporte sur son effet vasoconstricteur, celui-ci étant de plus en plus faible. L'injection d'adrénaline qui agit à la fois sur les vasodilatateurs et les vasoconstricteurs provoque de l'hypertension.

Mais on a insisté sur le fait que les nerfs vasoconstricteurs sont encore à ce moment excitables, et on a parlé d'une dissociation entre les effets du nerf (demeurés vasoconstricteurs) et ceux de l'adrénaline injectée (inversés), dissociation qui paraît en contradiction avec la théorie de la médiation chimique.

Ceci peut s'expliquer simplement par le fait que, dans le cas du nerf, la stimulation portant uniquement sur les fibres vasoconstrictrices, le phénomène n'est pas masqué par l'effet vasodilatateur, alors que dans celui de l'injection d'adrénaline qui atteint à la fois vasoconstricteurs et vasodilatateurs ceux-ci, hyperexcitables, l'emportent.

On ne peut d'ailleurs pas dire vraiment que l'excitabilité nerveuse est conservée : le temps de sommation est très augmenté (9 à 10 sec.) et on finirait par avoir une inexcitabilité nerveuse d'origine périphérique. L'entrave aux effets de l'adrénaline s'accompagne bien, parallèlement, d'une entrave aux effets du nerf.

On comprend, grâce à l'analyse chronaximétrique, que l'action périphérique sympathomimétique (qui favorise également vasoconstriction et vasodilatation, alors que l'action sympatholytique entrave la vasoconstriction et favorise la vasodilatation) aboutisse à la possibilité d'inversion des effets vasoconstricteurs de l'adrénaline par les sympatholytiques.

CHAPITRE VII

COMPLEMENTS

1. — RATE.

Le cas de la rate est à rapprocher de celui de la musculature des vaisseaux avec laquelle il forme un même système physiologique. Mais ici nous avons affaire à un organe qui ne reçoit qu'une innervation motrice unique, sans innervation antagoniste. Le nerf splénique, nerf moteur de la rate, est un nerf sympathique adrénérergique, mais il renferme des fibres cholinergiques et il n'y a pas d'innervation cholinergique antagoniste, ce qui explique certains caractères qui rapprochent ce nerf des nerfs parasympathiques (H. FREDERICQ, BACQ et FRÉDÉRICQ).

Mais pas plus dans le cas de la rate que dans celui des autres organes végétatifs, nous n'avons affaire à un organe d'aboutissement simple. En effet, comme le faisaient encore remarquer récemment BARIÉTY et KOHLER, il faut distinguer d'une part la musculature propre de la rate, notamment les fibres lisses capsulaires et d'autre part les muscles vasomoteurs des vaisseaux de la rate, sans compter la musculature veineuse. Les méthodes usuelles, pas plus la pléthysmographie que la mesure de la tension artérielle ne permettent de dissocier la part qui revient à ces divers facteurs.

A. et B. CHAUCHARD ont en 1926 étudié l'excitabilité du nerf splénique, nerf itératif et ils ont montré tout l'intérêt de ce système qui réside dans la possibilité de mesurer parallèlement la chronaxie sur la rate et le temps de sommation par le nerf, permettant ainsi de vérifier expérimentalement de nombreux points de la théorie de l'excitabilité itérative. Par la suite, ils ont, avec ANGELESCO, étudié l'action de l'adrénaline sur ce système.

Nous avons repris cette étude, en suivant parallèlement l'excitabilité indirecte et directe de la rate sous l'effet des divers types d'agents pharmacologiques.

Sur des chiens anesthésiés au chloralose après injection préalable de morphine, la rate est dégagée et une portion placée dans un pléthysmographe en relation (transmission par air) avec un manomètre à eau. Une branche du plexus splénique est chargée au niveau du hile sur l'excitateur.

Pour pouvoir mesurer également l'excitabilité splénique, une portion voisine de la rate est placée avec deux électrodes en argent, une large servant d'anode, l'autre fine de cathode entre une plaque de liège et un tambour de Marey relié à un petit manomètre à eau. Les excitations consistent dans ce cas, en ondes rectangulaires prolongées, 20 à 40 secondes, pour la détermination de la rhéobase, et de durée mesurée au chronomètre pour la détermination de la chronaxie. Une résistance de 7.000 ohms est en série sur la rate. Le seuil est le même dans les deux cas : abaissement de 1/2 cm. du niveau liquide dans la branche libre du manomètre. On mesure alternativement l'excitabilité indirecte par le nerf (chronaxie et temps de sommation) et celle de l'organe.

Le nerf splénique a une chronaxie en moyenne de 2 à 3 msec, un peu plus élevée que celle des nerfs vaso-constricteurs. Le temps de sommation est, comme pour les vasomoteurs, de 6 secondes.

Ce temps de sommation fait soupçonner un fort hétérochronisme entre le nerf et l'organe : précisément la chronaxie de la rate est de 1 à 2 secondes. Cette chronaxie élevée doit être celle de la musculature propre de la rate, puisque la chronaxie des vaisseaux chez le Mammifère est bien plus faible ; les conditions de détermination sont d'ailleurs en faveur de cette hypothèse : l'excitation porte directement sur la capsule.

H. FRÉDÉRICQ avait trouvé pour la chronaxie de la rate des chiffres plus faibles, autour de 10 msec, chiffre encore très supérieur à la chronaxie du nerf. Comme le fait remarquer l'auteur, en rappelant les résultats de A. et B. CHAUCHARD : « Ce manque de concordance entre leurs résultats numériques et les miens provient peut-être des différences

de nos techniques : action de l'anesthésique, forme des électrodes. »

Nous n'avons jamais pu constater des chiffres aussi bas, mais peut-être s'agit-il dans ce cas de chronaxie des éléments vasculaires, puisque sur l'oreille du Lapin nous avons trouvé une chronaxie de 20 msec.

Les actions pharmacodynamiques montrent un parallélisme complet entre variations de la chronaxie splénique et celles du temps de sommation. Tout corps qui diminue le temps de sommation doit, d'après la théorie, rapprocher la chronaxie de la rate de celle du nerf ; or, on constate en effet une diminution de la chronaxie splénique. L'inverse se produit avec les augmentateurs du temps de sommation.

1° Les parasympathomimétiques (acétylcholine, pilocarpine), qui contractent la rate, ainsi que divers auteurs l'ont déjà signalé dans le cas de l'acétylcholine (H. FRÉDÉRICQ, VAIREL, FARBER), diminuent la chronaxie de la rate et simultanément le temps de sommation.

2° Les parasympatholytiques (atropine) et les sympatholytiques (yohimbine) qui, au contraire, relâchent la rate, augmentent chronaxie et temps de sommation.

3° L'adrénaline diminue, comme l'acétylcholine, la chronaxie et le temps de sommation. Une diminution analogue s'obtient (H. FRÉDÉRICQ) après faradisation du nerf splénique qui libère un excès d'intermédiaire chimique adrénalinique.

Nous voyons donc que, parmi les agents étudiés, tous ceux qui contractent la rate, c'est-à-dire qui l'activent, diminuent sa chronaxie, tandis que ceux qui la relâchent, l'inhibent, augmentent sa chronaxie. Dans le premier cas, nous constatons bien qu'à une baisse de l'hétérochronisme correspond une diminution du temps de sommation ; dans le second, à une accentuation de l'hétérochronisme, une augmentation du temps de sommation.

Quand une substance modifie l'excitabilité de la rate dans le même sens que l'intermédiaire chimique, il faut moins d'excitations, moins de quanta de cet intermédiaire pour assurer la transmission : il en faut plus dans le cas contraire.

L'excitabilité itérative nerf splénique-rate est donc semblable à celle des autres systèmes effecteurs : elle se rappro-

che surtout des nerfs sécréteurs, ce qui est en rapport avec l'absence d'innervation antagoniste dans les deux cas, d'où action synergique de l'acétylcholine et de l'adrénaline. Mais ici l'yohimbine augmente la chronaxie, alors que de façon générale elle diminue plutôt la chronaxie des muscles lisses (L. et M. LAPICQUE) : sur la glande elle était un excitant, ici elle est un inhibiteur. Elle facilitait l'action des nerfs sécréteurs, elle entrave au contraire celle du nerf splénique.

L'adrénaline qui contracte la rate exerce donc une action excitante sur tous les muscles vasculaires, action marquée par une baisse de chronaxie ; l'acétylcholine qui excite la rate, dilate les vaisseaux. Il est donc vraisemblable que son action splénique porte sur la musculature propre de l'organe.

Il en est de même de l'atropine, paralysant du système vasodilatateur, qui relâche la rate. Mais pour l'yohimbine, l'action est parallèle sur la vasodilatation et sur la rate. BARIÉTY et KOHLER trouvent que des doses faibles d'yohimbine contractent la rate ; la dilatation ultérieure pourrait être vasculaire. D'après nos mesures de chronaxie, l'yohimbine exerce sur la rate un effet opposé à l'adrénaline.

Nous n'avons pas étudié en détail les autres effecteurs de la vie de nutrition, nous avons envisagé seulement le cas de l'œil, mais notre étude n'est pas encore complète, surtout en ce qui concerne les actions pharmacologiques. Nous allons énoncer brièvement les résultats acquis.

2. — ŒIL.

La musculature intrinsèque de l'œil, qui est soumise à la double commande des fibres cholinergiques du moteur oculaire commun et des fibres adrénergiques du sympathique cervical, constitue un ensemble complexe : la musculature irienne est double, comprend un sphincter et un dilatateur. L'action du moteur oculaire commun consiste en une contraction du sphincter, peut-être accompagnée d'une inhibition du dilatateur. Le sympathique actionne le dilatateur et inhibe le sphincter. C'est un schéma analogue à celui de l'innervation des antagonistes de SHERRINGTON.

Parmi les muscles accessoires, il en est un, le rétracteur de la membrane nictitante, qui a beaucoup servi comme test dans les recherches physiologiques, sans qu'on se soit préoccupé d'envisager sa physiologie à la lumière de son rôle fonctionnel dans l'orbite : il est innervé par un nerf moteur adrénérquique contenant quelques filets cholinergiques, venu du sympathique cervical. L'excitation du nerf fait rétracter la membrane nictitante, action fonctionnellement associée à la mydriase également commandée par le sympathique. Mais le relâchement de la membrane nictitante, mouvement comparable à l'abaissement d'une paupière, bien que sans commande nerveuse reconnue, est un phénomène d'apparence active en relation avec le myosis, c'est-à-dire la mise au repos de l'œil.

1° Le NERF IRIDOCONSTRICTEUR a été étudié par KLEITMAN et A. et B. CHAUCHARD ; il n'est pas itératif, répond franchement à l'excitation unique. La chronaxie de constitution, chez le Chien, est de 0,8 pour les fibres préganglionnaires, 0,25 msec. pour les fibres postganglionnaires. La chronaxie du sphincter irien doit être voisine de cette dernière valeur, puisque la réponse à l'excitation unique montre qu'il s'agit d'un système peu hétérochrone, homochrone.

2° LES FIBRES IRIDODILATATRICES SYMPATHIQUES étudiées par A. et B. CHAUCHARD et KLEITMAN ont une chronaxie de 1,2 à 1,6 msec (postganglionnaires) et de 2,3 à 2,6 msec (préganglionnaires). Il s'agit là de chronaxie de constitution. Sur le lapin, nous avons trouvé une chronaxie de subordination de 0,37 msec en moyenne sur les fibres préganglionnaires.

On voit que les fibres iridodilatatrices ont une chronaxie plus élevée que les fibres iridoconstrictrices, ce qui est conforme à la relation habituelle.

Ces fibres ne répondent pas normalement à l'excitation unique ; le temps de sommation est de 3 secondes, et sur l'animal éveillé, et sur l'animal endormi à l'éther (lapin ou chat). Mais, sous anesthésie à l'uréthane, ces fibres ne sont plus itératives, répondent à l'excitation unique (KLEITMAN et A. et B. CHAUCHARD), l'interprétation de ce phénomène est délicate : il ne semble pas que les variations de chronaxie du nerf soient responsables du phénomène qui serait plutôt d'origine périphérique.

Du point de vue pharmacologique, nous avons constaté, opérant sur des lapins, dans des conditions où l'excitation unique était inefficace, que le temps de sommation était diminué par l'adrénaline et l'atropine, augmenté par l'acétylcholine et l'yohimbine.

3° Le SYMPATHIQUE MOTEUR DE LA MEMBRANE NICTITANTE possède des caractéristiques tout à fait comparables à celles du sympathique iridodilatateur. La chronaxie est voisine ; il y a réponse à l'excitation unique chez le Chat éveillé ou endormi à l'uréthane, au Dial CIBA qui contient de l'uréthane ou au chloralose. La sommation des excitations permet alors seulement une diminution du voltage liminaire comme dans le cas de l'addition latente. Chez le Chat endormi à l'éther, il n'y a plus de réponse à l'excitation unique, le temps de sommation est d'environ 2 secondes.

Sur des chats endormis au Dial Ciba, nous avons étudié l'action de l'adrénaline et de l'yohimbine ou du 933 F, le seuil étant une contraction liminaire de la membrane nictitante reliée à un myographe.

Avec l'adrénaline, on ne note aucun phénomène en dehors de la faible diminution de chronaxie habituelle ; avec l'yohimbine au contraire, la membrane cesse de répondre à l'excitation unique du sympathique ; on n'obtient alors seulement parfois qu'un léger ébranlement sous-liminaire qui n'augmente pas avec le voltage. Le système est devenu itératif et le temps de sommation est de 3 à 4 secondes. Le retour à l'excitation unique se fait en un temps plus ou moins long, mais l'injection d'adrénaline au moment où le système est itératif provoque rapidement un retour à l'excitation unique, retour parfois passager, l'action de l'adrénaline étant moins durable que celle de l'yohimbine.

Sous anesthésie à l'éther, où le système est normalement itératif, l'adrénaline diminue et l'yohimbine augmente le temps de sommation.

Tout se passe comme si l'yohimbine, de par son action périphérique sur la membrane nictitante, avait pour effet d'augmenter l'hétérochronisme entre le nerf et l'organe d'aboutissement, et même, quand ces deux éléments sont à peu près isochrones (réponse à l'excitation unique), comme si l'yohimbine les rendait assez hétérochrones pour rendre inefficace l'excitation unique.

Sur ce système, comme sur le système iridodilatateur, l'action des sympatholytiques est opposée à celle de l'adrénaline (action adrénolytique de BACQ et FRÉDÉRICQ), mais nos expériences prouvent qu'ils s'opposent également à ceux de l'excitation sympathique, comme le fait prévoir la théorie de la médiation chimique, puisqu'après leur intervention il faut de nombreux stimuli portés sur le nerf pour provoquer une contraction qui normalement était obtenue par un seul stimulus.

La suppression plus précoce des effets de l'adrénaline que de ceux de la stimulation du nerf doit être due, dans ce cas, au fait que l'adrénaline est libérée de façon plus intense et plus intime par les terminaisons nerveuses que quand elle est injectée.

Nous avons vu qu'au contraire MONNIER et BACQ considèrent que les agents sympatholytiques rendent plus aisée la transmission physique directe de l'influx, en défavorisant la transmission chimique.

Nos expériences ne seraient pas, on le voit, en accord avec cette conception, puisqu'elles semblent montrer l'apparition d'un hétérochronisme, donc d'un facteur opposé à la transmission physique directe de l'influx.

Mais ce mode d'action des sympatholytiques sur la membrane nictitante n'est pas surprenant, puisque c'est un mode d'action tout à fait analogue à celui que nous avons noté dans le cas de nombreux nerfs sympathiques (vasoconstriction, rate), où l'yohimbine entrave l'action du nerf.

Bien que les conditions expérimentales de BACQ et de FRÉDÉRICQ ne leur aient permis de voir nettement que la suppression des effets de l'adrénaline, ils ont cependant constaté une diminution de l'efficacité des stimuli peu nombreux portés sur le nerf après action des sympatholytiques, phénomène en rapport, à notre avis, avec une augmentation du temps de sommation.

En quoi consiste la variation d'excitabilité de l'organe d'aboutissement responsable du phénomène ? D'après MONNIER et BACQ les sympatholytiques augmentent la vitesse fonctionnelle du muscle, diminuent sa chronaxie, alors que l'adrénaline ou l'excitation du sympathique ont une action opposée. C'est peut-être cette diminution de chronaxie de la membrane qui provoquerait ici, comme dans le cas de nom-

breux corps sur le système nerf volontaire-muscle strié, un décrochement entre le muscle devenu trop rapide et le nerf resté lent. L'adrénaline augmentant la chronaxie ramènerait l'isochronisme, ce qui supprimerait le blocage. Un décrochement en sens opposé par augmentation excessive de la chronaxie sous l'effet de l'adrénaline ne paraît pas réalisable ici : sans doute, de ce côté, les conditions d'isochronisme ont-elles besoin d'être moins rigoureuses, les courbes d'excitabilité en fonction du temps établies avec des stimuli de forme comparable à celle de l'influx nerveux étant d'autant plus plates au voisinage de l'optimum que l'organe considéré est plus lent.

Une étude plus précise de l'excitabilité de la membrane nictitante serait nécessaire pour éclaircir cette question.

Indiquons en effet que le désaccord entre les faits constatés par MONNIER et BACQ, c'est-à-dire l'activation fonctionnelle de la membrane par les sympatholytiques et le fait que nous avons observé : l'entrave à l'action du nerf, n'est pas la seule particularité de ce système. A cette activation fonctionnelle marquée par une diminution de chronaxie et une augmentation de polarisation correspond un relâchement de la membrane, tandis que l'action inverse de l'adrénaline contracte la membrane. Peut-être faut-il attribuer ce phénomène au rôle physiologique de la membrane protectrice de l'œil, comme nous le rappelions précédemment : Ce serait alors le relâchement de la membrane qui serait le phénomène actif, sa contraction ayant un certain caractère d'inhibition ⁽¹⁾.

Ceci montre que le système formé par la membrane nictitante et son nerf moteur n'est pas, en réalité, un système simple, aisément analysable ; des faits expérimentaux en apparence contradictoires pourront peut-être un jour être reliés entre eux.

(1) Nous avons vu que les nerfs itératifs dont le médiateur chimique augmente la chronaxie ont un comportement un peu spécial : une diminution d'hétérochronisme qui faciliterait l'effet physique du nerf, entrave en fait le nerf, par antagonisme avec le médiateur. Ceci s'appliquerait peut-être au nerf de la membrane nictitante, quand celui-ci est itératif.

3. — VESSIE.

ABUREL et A. et B. CHAUCHARD ont mesuré les caractéristiques normales de l'excitabilité des nerfs de la vessie : nerf hypogastrique (sympathique), nerf érecteur (parasymphathique). Une canule était introduite par l'urètre sectionné, fixée et mise en communication avec un manomètre à eau : une certaine pression était établie par injection dans la vessie d'une solution physiologique à 38°. Le seuil consistait en une élévation de pression de 1/2 cm. Dans ces conditions, « quand on porte sur l'un ou l'autre de ces filets nerveux des stimulations électriques, on observe des contractions de la vessie. »

La chronaxie du nerf hypogastrique est de 2 msec. C'est un nerf itératif avec un temps de sommation de 3 sec. Il est arrivé d'observer des réponses à l'excitation unique, cela lorsque l'expérience avait dépassé une durée de 3 heures et que, par conséquent, l'anesthésie avait été très prolongée. »

Le nerf érecteur n'est pas itératif. Sa chronaxie est de 0,55 à 0,57 msec. Il semble donc qu'on n'a pas affaire dans les deux cas au même organe d'aboutissement. Des mesures directes sur le muscle vésical ont donné 0,57 msec. « Il semblerait donc qu'il y ait isochronisme entre la paroi musculaire et le nerf érecteur ». H. FRÉDÉRICQ a trouvé pour la chronaxie vésicale des valeurs plus élevées : de 1,5 à 5 msec. Ce dernier auteur a obtenu également un effet synergique moteur des deux nerfs avec égal abaissement de la chronaxie vésicale par leur faradisation, alors qu'au contraire BACQ et MONNIER ont obtenu, fait plus classique, une inhibition par le sympathique et une excitation par le parasympathique, en s'adressant au dôme vésical. Les réactions, ici également, doivent donc être complexes. Nous nous proposons de reprendre en détail ces questions par la suite.

TROISIÈME PARTIE

Discussions et Interprétations

CHAPITRE I

VUE D'ENSEMBLE

Résumons brièvement les résultats auxquels nous a conduit notre étude chronaximétrique des systèmes neurorégulateurs de la vie de nutrition.

1. — FIBRES NERVEUSES.

Tout d'abord la détermination de leur chronaxie nous a permis de distinguer entre elles les diverses fibres autonomes. Le tableau suivant donne les chronaxies de constitution des fibres sympathiques et parasympathiques étudiées (valeurs en millisecondes).

Organe	Innervation sympathique	Innervation parasympathique
Intestin	2	2
Glande sous-maxillaire ..	1 à 1,5	0,4
Glande surrénale	0,4	néant
Cœur	2 à 2,5	1
Vaisseaux	1,5 à 2	1 à 2
Rate	2 à 3	néant
Pupille	2,5	0,8
Vessie	2	0,55

Abstraction faite des fibres adrénalinosécrétoires, si nous comparons entre elles les chronaxies des diverses fibres sympathiques, nous constatons qu'elles sont assez rapprochées : de 1,5 à 3 msec. en moyenne. Seules les fibres salivaires sont un peu plus rapides (1 à 1,5 msec.).

Les fibres adrénalinosécrétoires sont nettement à part de par leur faible chronaxie, mais il faut noter que c'est le seul cas de fibres préganglionnaires innervant directement, sans relais interposés, un organe effecteur, par conséquent, les seules fibres sympathiques cholinergiques à leur extrémité distale que nous ayons étudiées, toutes les autres fibres n'étant cholinergiques qu'au niveau du ganglion et étant adrénergiques périphériquement de par l'existence des neurones ganglionnaires.

Les fibres parasympathiques présentent entre elles des différences de chronaxie, beaucoup plus considérables que les fibres sympathiques. On peut en distinguer deux groupes principaux : *a*) celles dont la chronaxie est élevée, supérieure à 1 msec. et voisine de celle des fibres sympathiques correspondantes : fibres vasodilatatrices, fibres excitatrices de l'intestin ; ces fibres sont donc très peu différentes des fibres sympathiques. Cependant les fibres vasodilatatrices ont toujours une chronaxie légèrement inférieure à celles des fibres vasoconstrictrices ; au contraire les fibres inhibitrices de l'intestin (sympathique) ont souvent une chronaxie légèrement inférieure à celle des fibres excitatrices parasympathiques ; *b*) celles dont la chronaxie est plus faible (1 msec. au moins) et surtout qui ont une chronaxie très inférieure à celles des fibres sympathiques correspondantes, ce qui montre leur nature très différente. Elles sont alors intermédiaires entre les fibres sympathiques et les fibres volontaires.

Toutes ces chronaxies sont des chronaxies de constitution, c'est-à-dire qu'elles concernent des fibres séparées des centres nerveux ; en relation avec ces centres, elles ont une chronaxie diminuée de façon permanente (subordination), la variation pouvant atteindre et même dépasser 50 %. Elles concernent, toutes, les fibres préganglionnaires, mais nous avons vu que celles des fibres postganglionnaires sont en accord avec la chronaxie préganglionnaire ; la chronaxie postganglionnaire, toujours plus faible, dépasse rarement la moitié de la chronaxie préganglionnaire, ce qui permet une transmission rapide au niveau du ganglion, un influx préganglionnaire donnant un influx postganglionnaire.

Les différences de chronaxie permettent de distinguer, et parfois même d'exciter électivement, les fibres de fonction différente d'un même nerf. C'est le cas des fibres vasomo-

trices, constrictrices ou dilatatrices et des fibres sécrétoires ou intestinorégulatrices ; ces fonctions sont donc sûrement indépendantes, commandées par des fibres spéciales.

Les chronaxies des fibres sympathiques sont un peu plus faibles chez le Lapin que chez le Chien. Les différences de valeur ne sont pas considérables d'un animal à l'autre ; simplement certains chiens présentent des chronaxies sympathiques beaucoup plus petites.

La mesure de la chronaxie permet de localiser sur le nerf certaines actions physiologiques (saignée, etc...) ou pharmacologiques, une diminution de chronaxie indiquant une action excitante et une augmentation de chronaxie, une action inhibitrice, d'après nos résultats. Si, à doses fortes, beaucoup d'agents pharmacologiques agissent sur les fibres nerveuses, il n'en est pas de même aux doses usuelles, où l'action porte de façon presque exclusive sur l'organe d'aboutissement. Seuls exercent en même temps une action notable sur les fibres nerveuses, un groupe de corps dont le type est la nicotine, qui comprend la spartéine, la caféine, les agents dits sympatholytiques, etc. Il s'agit d'une action finale paralysante sur les fibres préganglionnaires qui sont sensibles de façon exclusive ou bien plus prononcée que les fibres postganglionnaires ; cette action peut être ou non précédée par une phase excitante.

Toutes les fibres autonomes sont également touchées, quelle que soit leur fonction, mais il existe une différence de sensibilité liée à la chronaxie : ce sont les fibres préganglionnaires de plus haute chronaxie qui sont le plus sensibles. En raison de la valeur souvent plus basse de la chronaxie des fibres parasympathiques, celles-ci ne présentent qu'une phase d'excitation quand les fibres sympathiques sont devenues inexcitables.

Ce mode d'action sur les fibres nerveuses, excitante ou paralysante, peut retentir sur l'organe d'aboutissement qui est ainsi excité de façon indirecte ou devient incapable de répondre à l'excitation du nerf parce que celui-ci est paralysé ; si le nerf exerce une action tonique, sa paralysie pourra faire cesser cette action. Mais en fait ces divers corps agissent également, et de façon aussi notable, sur l'excitabilité de l'organe d'aboutissement, et l'action résultante est en définitive complexe.

D'autres corps, surtout les ions K et Ca, à un moindre degré l'adrénaline, diminuent les chronaxies nerveuses de façon peu élective, l'action pouvant porter sur les éléments postganglionnaires comme sur les préganglionnaires.

2. — REGULATION NERVEUSE DES ORGANES VEGETATIFS.

Le grand mérite de l'étude des systèmes itératifs, c'est de permettre, en excitant le nerf lui-même, de pouvoir déceler la part qui revient aux fibres nerveuses et celle qui est dévolue à l'organe d'aboutissement. Quand, en pharmacologie classique, on déclare qu'une substance augmente l'excitabilité d'un nerf autonome, le vague par exemple, on dépasse les faits, car avec les méthodes usuelles d'investigation, une action purement périphérique laissant inchangées les fibres nerveuses, passera pour influencer l'excitabilité du nerf. Avec la technique itérative, si une modification de la chronaxie indique une modification nerveuse pure, une modification du temps de sommation dénote une variation de l'excitabilité périphérique.

Mais le point important, c'est que tout changement d'excitabilité de l'organe d'aboutissement *retentit sur sa commande nerveuse* ; une variation du temps de sommation n'est pas seulement précieuse en ce sens qu'elle nous indique une variation périphérique ; elle nous indique également le retentissement de cette variation sur le fonctionnement du nerf. Une diminution du temps de sommation traduit une facilitation des effets du nerf : la réponse à la commande nerveuse exige moins de stimuli. Au contraire, une augmentation du temps de sommation indique une entrave aux effets du nerf : celui-ci est gêné dans son action, la réponse exige plus de stimuli. Nous sommes ainsi fixés sur les caractères de la transmission nerveuse et ses modifications.

Et cette modification de l'excitabilité des cellules effectrices périphériques retentit non pas sur les effets d'un seul des nerfs régulateurs, mais *de façon conjuguée* sur les effets des deux nerfs extrinsèques de l'organe.

Mis à part le cas des actions purement nerveuses que nous rappelions précédemment, il n'y a donc à s'occuper que des

effecteurs périphériques : muscles lisses, muscle cardiaque, cellules glandulaires. Ayant décrit d'action sur l'excitabilité de ces éléments d'un agent pharmacologique quelconque, le retentissement sur la régulation nerveuse s'en déduit *ipso facto*. Si, par exemple, nous constatons qu'un corps diminue la chronaxie ventriculaire, nous pouvons affirmer qu'il facilitera l'action du pneumogastrique et entravera celle du sympathique, et cela, nous l'avons vu, même si son action sur le chronotropisme est inverse de celle du pneumogastrique.

Comme tous les effecteurs périphériques ne sont pas aisément accessibles à l'excitation électrique, que pour certains même, on peut se demander si cette excitation serait efficace, bien que, comme pour toute cellule, la notion de leur excitabilité soit certaine, — la mesure du ou des temps de sommation sur les nerfs extrinsèques permettra une appréciation de la variation d'excitabilité de l'effecteur inaccessible. Pour reprendre le même exemple que précédemment, nous pourrions dire, si nous constatons, sous l'effet d'un agent quelconque, une diminution de temps de sommation sur le pneumogastrique cardiaque, que le corps en question diminue la chronaxie du cœur ; une augmentation du temps de sommation sur le sympathique cardioaccélérateur nous conduirait à la même conclusion. Ici il nous sera facile de vérifier notre dire, mais nous émettrons une conclusion analogue pour la corde du tympan sécrétoire ; une diminution du temps de sommation traduit une diminution de chronaxie de la glande qui n'est pas une constante expérimentale.

Pour bien saisir le lien entre variations du temps de sommation et variations d'excitabilité de l'effecteur périphérique, il faut partir du fait expérimental suffisamment vérifié pour lui donner une valeur générale : *une diminution de chronaxie traduit une activation fonctionnelle cellulaire, une augmentation de chronaxie, un freinage de l'activité cellulaire*. Les excitations et les inhibitions dans le domaine de la vie de nutrition dépendent de variations de l'activité fonctionnelle des cellules effectrices et non pas d'une action extérieure. C'est la théorie protoplasmique de L. LAPICQUE : une excitation est une *gliocinèse*, une inhibition une *gliosclérie*. Cette théorie se vérifie dans le domaine de la vie de nutri-

tion. L'état d'excitation se traduit par l'accélération des diverses fonctions cellulaires et se mesure par la diminution de la chronaxie. L'état d'inhibition se traduit par un freinage de l'activité fonctionnelle et se mesure par l'augmentation de la chronaxie.

Un tel processus résulte clairement de l'étude que nous avons faite de l'intestin, de la glande ou de la rate, qui se montrent ainsi comme des cas assez simples dans leur complexité.

Mais parfois les phénomènes sont plus complexes et demandent une analyse plus poussée : c'est le cas des vaisseaux, parce qu'ici vraisemblablement ce qu'on appelle l'organe d'aboutissement doit être complexe, et que, si la vasoconstriction est toujours une gliocinèse, il est vraisemblable que la vasodilatation n'est pas entièrement inhibitrice.

Plus complexe aussi le cas du cœur que nous avons longuement analysé, parce qu'ici le phénomène le plus frappant est le rythme de l'automatisme et qu'à une accélération de ce rythme correspond souvent une augmentation de chronaxie. Une analyse poussée montre que rien ne s'oppose à ce que sur un cœur dont le protoplasma myocardique serait activé, des phénomènes spéciaux au tissu de conduction maître de l'automatisme, puissent produire une inhibition du rythme suivant un mécanisme encore imprécis en raison de la complexité des facteurs de la rythmicité cellulaire.

Complexe vraisemblablement aussi le cas de la membrane nictitante, solidaire des autres effecteurs autonomes de l'œil et dont nous n'avons fait qu'esquisser l'étude.

La règle qui régit les rapports entre nerf et organe d'aboutissement est la suivante : *tout ce qui modifie l'excitabilité de l'organe, son état fonctionnel dans un sens gliocinétique, plus simplement tout ce qui diminue la chronaxie de l'organe, favorise l'action du ou des nerfs effecteurs, et entrave parallèlement celle du nerf inhibiteur. Réciproquement, tout ce qui agit dans un sens gliosclérique, tout ce qui augmente la chronaxie de l'organe, favorise le nerf inhibiteur et entrave le ou les nerfs effecteurs.*

Expérimentalement, une diminution de chronaxie ou une mise en activité de l'organe, quand la chronaxie n'est pas mesurable, diminue le temps de sommation de la commande neuro-effectrice et augmente celui de la commande neuro-

inhibitrice ; une augmentation de chronaxie ou une mise au repos de l'organe diminue le temps de sommation neuro-inhibiteur et augmente le temps de sommation neuroeffecteur.

Donc, si l'organe possède une double innervation synergique, et dans ce cas elle est toujours effectrice, il y aura toujours variations dans le même sens des deux temps de sommation. Si la double innervation est antagoniste, les variations seront inverses : quand l'un des temps de sommation augmentera, l'autre diminuera et inversement.

Ici encore le cas des systèmes vasomoteurs est spécial, puisque les variations ne sont pas complètement inverses, preuve du non antagonisme absolu des deux nerfs.

On voit que, d'une diminution du temps de sommation sur un nerf effecteur, on peut déduire une variation de même sens de la chronaxie de l'organe, tandis que si la diminution est mesurée sur un nerf inhibiteur, il faut déduire une variation inverse de la chronaxie de l'organe.

Le pneumogastrique cardiaque se comporte, il faut le noter, à ce point de vue, comme les nerfs activateurs, et le sympathique cardiaque comme les nerfs inhibiteurs.

3. — ACTION DES MEDiateURS.

Comment expliquer cette influence des modifications de la chronaxie de l'organe sur la commande neurorégulatrice de cet organe ?

Ceci tient tout d'abord aux propriétés physiques de la transmission entre nerfs végétatifs et organes végétatifs. Il s'agit d'une transmission entre éléments hétérochrones, et c'est cela, nous l'avons vu dans la première partie, qui conditionne les caractères physiques de l'excitabilité itérative.

Prenons le cas des nerfs effecteurs : une diminution de chronaxie de l'organe diminue l'hétérochronisme entre nerf et organe ; donc on comprend qu'il y ait diminution du temps de sommation, une augmentation de chronaxie de l'organe augmentant l'hétérochronisme augmentera le temps de sommation. Ainsi tout se passe bien comme le prévoit la théorie des nerfs itératifs.

Le cas des nerfs inhibiteurs est plus complexe : ici tout se passe comme si les diminueurs de chronaxie, bien que diminuant l'hétérochronisme entre nerf et organe, augmentaient le temps de sommation ; les augmentateurs de chronaxie, au contraire, diminuent ce temps de sommation. Donc, dans le cas des nerfs inhibiteurs, c'est l'inverse des nerfs effecteurs, puisque ici l'augmentation d'hétérochronisme favorise l'action du nerf. Mais aussi ces nerfs ont une action toute spéciale ; ils ne sont pas analogues aux nerfs moteurs de la vie de relation comme les nerfs effecteurs, puisqu'ils sont destinés à transmettre, non point une excitation, mais une action négative. Nous allons voir que ce phénomène est aujourd'hui facile à interpréter et qu'on peut comprendre comment une telle action négative peut cependant suivre, au signe près, les lois de l'addition latente.

Comme nous l'avons signalé, la notion d'une sommation de stimuli nécessaire pour obtenir la réponse dans les systèmes itératifs de la vie de nutrition s'accorde pleinement avec la nécessité de quanta successifs de médiateur chimique produit par chaque influx. Un temps de sommation élevé indique la nécessité de nombreux stimuli, donc de nombreux quanta de médiateur ; un temps de sommation bas montre que peu de stimuli, donc peu de quanta sont nécessaires.

Or, les médiateurs chimiques, à l'inverse des substances actives de DEMOOR et RIJLANT sont des *substances « méta-chronotiques »* : elles font varier la chronaxie des éléments de l'organe effecteur, soit dans le sens d'une activation, soit dans le sens d'une inhibition, et ainsi s'explique précisément le caractère excitateur ou inhibiteur de l'action des nerfs autonomes. La faradisation d'un nerf de la vie de nutrition modifie toujours la chronaxie de l'élément innervé, fait constaté en premier lieu par H. FRÉDÉRICQ, et cette variation de chronaxie a les conséquences habituelles sur la valeur des temps de sommation.

Dans le cas des nerfs effecteurs (nerfs sécréteurs salivaires, nerf splénique, nerf pneumogastrique intestinal, nerfs vasoconstricteurs, etc.), que l'intermédiaire soit l'acétylcholine ou l'adrénaline, il est gliocinétique, diminue la chronaxie de l'organe. *Le nerf effecteur est donc, avant tout, un nerf activateur, un nerf gliocinétique* en quelque sorte : chaque influx libère un quantum d'une substance qui, abais-

sant la chronaxie de l'organe, active cet organe. Ainsi s'explique l'action facilitante des effets du nerf constatée avec d'autres diminueurs de chronaxie ou une faradisation préalable du nerf ; la chronaxie de l'organe est déjà diminuée, il faudra moins de quanta d'intermédiaire chimique activateur puisque celui-ci agit précisément en diminuant la chronaxie. Inversement, si la chronaxie est augmentée par une substance inhibitrice ou la faradisation du nerf inhibiteur, il faudra plus de quanta d'intermédiaire chimique effecteur.

L'intermédiaire chimique des nerfs inhibiteurs, au contraire, augmente la chronaxie de l'organe. *Le nerf inhibiteur est en quelque sorte un nerf gliosclérique.* Chaque influx libère un quantum d'une substance qui, augmentant la chronaxie de l'organe, inhibe cet organe, le ralentit. Ainsi s'explique que l'action facilitante soit exercée, non pas par les corps qui diminuent l'hétérochronisme comme le voudrait la théorie des nerfs itératifs, mais par ceux qui ont une action analogue à celle de l'intermédiaire chimique. Les diminueurs de chronaxie ou la faradisation du nerf effecteur entraveront l'action du nerf inhibiteur, bien que diminuant l'hétérochronisme, parce que leur action est antagoniste de celle du médiateur.

Quand les nerfs sont synergiques, les médiateurs modifient de même la chronaxie de l'organe ; ils modifient la chronaxie en sens opposé s'ils sont antagonistes. La faradisation d'un des nerfs extrinsèques d'un système présentant une double innervation favorisera l'action du second nerf s'il est synergique du premier, entravera son action s'il est antagoniste. L'action sera spéciale dans le cas des vasoconstricteurs où l'antagonisme n'est pas complet.

Pour le cœur, nous avons vu que certains agents pouvaient être considérés comme des gliocinétiques (diminution de chronaxie), bien que ralentissant le rythme. Ceci est précisément le cas du pneumogastrique, c'est-à-dire de son médiateur ; le pneumogastrique diminuant la chronaxie ventriculaire, ainsi s'explique qu'il se comporte comme un nerf activateur, tandis que le médiateur sympathique augmentant la chronaxie ventriculaire, celui-ci se comporte comme un nerf inhibiteur. Nous avons vu les arguments qui justifient une telle conception, paradoxale en première approximation. En dehors de toute considération théorique, il reste que le pneumogastrique cardiaque se comporte comme tous les nerfs dont le médiateur diminue la chronaxie.

Ces quelques considérations montrent à quel point nos résultats sont en accord avec la conception de la médiation chimique et nombre des faits que nous apportons constituent de nouvelles preuves indirectes de la validité de cette conception. Aucun de nos résultats ne se montre en désaccord avec ce qu'on aurait pu prévoir à la lumière des faits apportés par la doctrine de la transmission chimique. C'est ce que fera encore ressortir la mise en parallèle des diverses actions pharmacologiques que nous avons obtenues sur les différents systèmes interrogés.

4. — LES TEMPS DE SOMMATION.

Mais auparavant, nous résumerons dans un tableau, comme nous l'avons fait pour les chronaxies, les diverses valeurs des temps de sommation.

Organe	Temps de sommation (sec.) du système neurorégulateur	
	sympathique	parasympathique
Intestin	6	6
Glande sous-maxillaire.	8	8
Glande surrénale	4	néant
Cœur	6	3
Vaisseaux	6	6
Rate	6	néant
Pupille	3	E. U.
Vessie	3	E. U.

Si nous comparons entre elles les différentes valeurs, surtout en ce qui concerne les systèmes relatifs à un même effecteur, nous rencontrons trois cas principaux : a) *en général*, il y a identité entre les temps de sommation sur les deux systèmes. Ceci est un argument en faveur de l'identité de l'organe d'aboutissement dans les deux cas, sans exclure la possibilité d'effecteurs différents pour chaque nerf, mais de même excitabilité (muscles à orientation, donc à effets différents par exemple). Si les deux systèmes sont effecteurs, les temps de sommation resteront identiques ; s'ils sont

antagonistes, ils varieront en sens inverse au cours des actions pharmacologiques. Le temps de sommation est identique pour l'intestin, les vaisseaux, la rate ; il est plus élevé pour la glande sous-maxillaire, moins pour la surrénale, ce qui doit tenir à une valeur différente de la chronaxie de ces éléments. La glande en particulier paraît bien un organe plus lent que les muscles lisses ; b) le *second groupe* de systèmes montre une différence de temps de sommation entre sympathique et parasympathique. C'est le cas du cœur, où le temps de sommation du système parasympathique est la moitié de celui du sympathique. S'agit-il d'une différence d'organe d'aboutissement ? Il est difficile de se prononcer, les actions pharmacologiques établissant nettement que ces deux éléments, s'ils sont distincts, possèdent la même sensibilité ; c) enfin le *troisième groupe* contient des systèmes particuliers : il y a bien différence entre les deux systèmes et dans le même sens que pour le cœur, mais ici le système parasympathique n'est pas itératif, il répond à l'excitation unique (E. U.), preuve d'un certain degré d'isochronisme entre nerf et périphérie. Au contraire, le système sympathique est habituellement itératif, quoique avec un faible temps de sommation. Ce sont là des systèmes différents des précédents et qui font nettement transition vers le cas des systèmes neuromoteurs de la vie de relation. Leur étude est intéressante, mais on ne saurait trop insister sur le fait qu'on ne doit pas les prendre comme type des systèmes neurorégulateurs de la vie de nutrition.

Le principal facteur du temps de sommation, c'est l'hétérochronisme entre nerf et organe d'aboutissement : nous avons vu, en effet, que dans tous les cas où l'excitation directe de l'organe est efficace, on trouve une chronaxie plus élevée. En première approximation également, le temps de sommation est d'autant plus élevé que l'hétérochronisme est plus grand, mais on ne peut pousser cette comparaison de façon quantitative. Tout d'abord il faudrait des déterminations rigoureusement comparables de la chronaxie du nerf et de celle de l'organe. Or, en ce qui concerne ce dernier, les déterminations sont imprécises et varient parfois avec la technique et les conditions expérimentales.

De plus, l'hétérochronisme n'est pas le seul facteur en cause, les conditions d'intensité, de rhéobase, peuvent inter-

venir. On sait, par exemple, que dans les systèmes isochrones, une marge d'autant plus forte d'hétérochronisme sera acceptée que l'intensité du stimulus présynaptique (influx nerveux dans le cas de la synapse neuromusculaire) sera plus élevée par rapport à la rhéobase du second élément. D'autre part, les substances médiatrices peuvent modifier les lois d'excitabilité, par exemple aplatir ou redresser les courbes de pararésonance du tissu (MONNIER et COPPÉE) en agissant principalement sur la polarisation.

Mais ce qui doit intervenir également, c'est la valeur du quantum de médiateur fourni par chaque influx, et cette valeur peut changer d'un système à l'autre, soit par suite d'une susceptibilité différente de l'organe, un même quantum ayant plus d'effet sur un effecteur que sur un autre, soit par suite d'un pouvoir libérateur plus grand de l'onde d'influx. Cette valeur peut également changer dans les conditions expérimentales diverses, par exemple au cours d'actions pharmacologiques, comme BRUCKE l'a montré. Une variation de chronaxie du nerf doit être susceptible d'agir sur ce facteur. Il y a là toute une série de problèmes qui nous échappent encore presque totalement, mais qui font qu'il ne faut pas attacher une importance trop grande aux valeurs *absolues* de temps de sommation, alors que les variations de cette constante gardent leur valeur expérimentalement démontrée.

CHAPITRE II

CONSIDERATIONS PHARMACOLOGIQUES

Les agents pharmacodynamiques produisent presque tous dans l'organisme des actions très complexes : il est très rare qu'un corps possède une propriété élective. On considère souvent à tort une propriété particulière comme attachée à chaque corps : tel vasoconstricteur agirait sur les centres, tel autre sur les fibres sympathiques, tel autre sur les terminaisons nerveuses, tel autre sur les muscles eux-mêmes, etc..., et on en déduit des expériences ingénieuses pour analyser un phénomène. En réalité, il n'y a pas de corps à action exclusive, mais il y a de grands types d'actions disparates qui donnent à chaque corps ses caractéristiques.

Nos expériences nous ont montré que l'effet des agents pharmacodynamiques dans le domaine de la vie de nutrition comprenait une action sur les fibres nerveuses, action spéciale que possèdent, en plus de leur action sur l'effecteur périphérique, certains corps, et surtout une telle action périphérique. Cette dernière peut être, soit excitante (diminution de chronaxie), soit inhibitrice (augmentation de chronaxie). Elle retentit sur le fonctionnement des nerfs extrinsèques en fonction du mécanisme d'action de leurs médiateurs : certaines substances seront synergiques du médiateur, c'est-à-dire qu'elles pourront le suppléer dans l'action nerveuse, qu'en leur présence celle-ci nécessitera moins de quanta de médiateur, ou, au contraire, être antagonistes du médiateur, obliger à la libération de plus de quanta de médiateur.

Mais, parmi ces substances, les unes auront une action toujours de même sens, quel que soit l'effecteur envisagé ; leur action n'est pas spécifique. Par exemple, la nicotine

modifie l'excitabilité de tous les muscles lisses, muscle cardiaque et cellules glandulaires. Partout elle exerce une action diphasique : phase excitante marquée par une diminution de chronaxie, puis phase inhibitrice marquée par une augmentation de cette chronaxie. Les rapports de synergie et d'antagonisme avec les médiateurs varieront donc dans chaque cas.

Au contraire, beaucoup de corps ont une action élective, c'est-à-dire diminuent la chronaxie de certains organes, et augmentent celle d'autres organes, ont des rapports bien définis avec les médiateurs. Ce sont précisément les substances considérées comme « mimétiques » et « lytiques » des nerfs autonomes.

Nous allons rappeler dans un tableau d'ensemble l'action de ces divers types de corps sur les temps de sommation des systèmes que nous avons étudiés. La lettre D indique une diminution, la lettre A une augmentation. Nous indiquons également, quand elle est connue, la modification de la chronaxie de l'organe qui est responsable de ces variations. En regard de l'indication d'un nerf, les lettres se rapportent au temps de sommation ; en regard d'un organe, à la chronaxie.

		Acétylcholine	Adrénaline	Atropine	Yohimline
Intestin	{ sympathique	A	D	D	A
	{ pneumogastrique ...	D	A	A	D
	{ organe	D	A	A	D
Glande sous-maxillaire. . .	{ sympathique	D	D	A	D
	{ corde du tympan...	D	D	A	D
Surrénale	{ sympathique	D	D	A	D
Cœur	{ sympathique	A	D	D	A
	{ pneumogastrique ...	D	A	A	D
	{ organe	D	A	A	D
Vaisseaux	{ sympathique	A	D	D	A
	{ lingual	D	D	A	D
	{ organe		D		
Rate	{ sympathique	D	D	A	A
	{ organe	D	D	A	A
Pupille	{ sympathique	A	D	D	A
Membrane nictitante	{ sympathique	?	D	?	A
	{ organe		A		D

Nous pouvons, d'après ce tableau, distinguer un certain nombre de cas possibles :

1° ORGANE A DOUBLE INNERVATION ANTAGONISTE : les deux médiateurs (acétylcholine et adrénaline) s'opposent. Dans ce cas, l'yohimbine est synergique de l'acétylcholine et l'atropine synergique de l'adrénaline. Comme il s'agit d'actions périphériques portant sur les fibres musculaires, elles retentissent sur les deux nerfs et un même corps est à la fois sympathomimétique et parasympatholytique ; parasympathomimétique et sympatholytique. Dans le cas du cœur comme dans celui de l'intestin, qui rentrent tous deux dans ce groupe, nous avons deux types d'agents, les diminueurs et les augmentateurs de chronaxie, parmi lesquels les agents envisagés se répartissent deux à deux (diminueurs : acétylcholine et yohimbine ; augmentateurs : adrénaline et atropine). Rien ne différencie l'action de l'adrénaline et celle de l'atropine — tous deux tendent à paralyser le pneumogastrique et à favoriser le sympathique.

2° ORGANE A DOUBLE INNERVATION SYNERGIQUE. — C'est le cas de la glande sous-maxillaire. Nous aurons alors deux groupes d'agents, l'un comprenant les deux médiateurs, et l'autre leurs antagonistes. Le premier groupe comprendra sympatho et parasympathomimétiques, chaque corps méritant également ces deux titres ; l'yohimbine rentre dans cette catégorie avec les corps dits « sympatholytiques » qui, dans ce cas, sont donc au contraire des sympatho et parasympathomimétiques. C'est l'atropine qui est le type des corps opposés à la fois aux deux médiateurs.

3° ORGANE A SIMPLE INNERVATION. — Deux cas :

a) celui de la *surrénale*, où l'innervation est cholinergique : il est identique au précédent ;

b) celui de la *rate* : ici l'innervation est adrénergique ; alors l'yohimbine, au lieu d'avoir une action analogue à celle de l'adrénaline et de l'acétylcholine, possède une action vraiment sympatholytique, et devient synergique de l'atropine.

4° LE CAS DES VAISSEAUX doit être placé à part ; ici, les variations périphériques n'ont pas encore pu être mesurées directement. Pour la vasodilatation, il y a synergie d'action entre acétylcholine et adrénaline, également dilatateurs. Comme sur la glande, cas analogue, l'yohimbine est syner-

gique et l'atropine antagoniste de l'acétylcholine et de l'adrénaline. Pour la vasoconstriction, tout se passe au contraire comme sur le cœur ou l'intestin : l'adrénaline, avec comme synergique l'atropine, est antagoniste de l'acétylcholine qui a pour synergique l'yohimbine.

5° En ce qui concerne l'ŒIL, d'après nos résultats non encore complets, l'*iridodilatation* se comporte comme la régulation nerveuse du cœur ou de l'intestin ; or, ici, il y a aussi antagonisme entre les deux médiateurs.

Sur la *membrane nictitante*, organe ne recevant qu'une seule innervation sympathique, il y a antagonisme entre adrénaline et yohimbine, comme sur la rate.

Les *cellules pigmentaires*, qui sont innervées uniquement par des fibres sympathiques, possèdent la même sensibilité que les fibres musculaires spléniques : d'après BEAUVALLET et VEIL, qui les ont étudiées en détail, elles sont contractées par l'adrénaline et l'acétylcholine, et dilatées par l'atropine et l'yohimbine.

On voit donc que la sensibilité des effecteurs périphériques vis-à-vis des poisons « autonomes » dépend de leur innervation, et il paraît difficile d'admettre qu'il ne s'agisse pas d'une propriété acquise en fonction de cette innervation.

Quand il y a antagonisme entre sympathique et parasympathique : intestin, cœur, etc..., on constate que le sympathique (c'est-à-dire son médiateur l'adrénaline) est gliosclérique, augmente la chronaxie des effecteurs, tandis que le parasympathique (acétylcholine) est gliocinétique, diminue cette chronaxie. On a déjà insisté, à d'autres points de vue (notamment rôle trophoinhibiteur), sur les propriétés inhibitrices du sympathique. S'il n'y a pas antagonisme, les deux nerfs sont gliocinétiques. De même, acétylcholine et adrénaline diminuent également la chronaxie des organes à innervation unique, sauf peut-être la membrane nictitante. Dans le domaine vasculaire, où l'antagonisme n'est pas complet, l'adrénaline est gliocinétique.

Rappelons que, d'après nos résultats, l'action gliocinétique de l'acétylcholine sur la surrénale se rattache, non à son action nicotinique nerveuse, mais à ses effets sur les autres effecteurs autonomes.

L'atropine augmente de façon générale la chronaxie des effecteurs (M. LAPICQUE et C. VEIL); elle exerce ainsi une

action opposée à celle de l'acétylcholine, d'où gêne à l'action parasympathique. L'action parasympatholytique consiste donc en une entrave d'origine purement périphérique (organe d'aboutissement) à l'action du nerf qui, lui-même, n'est pas touché. Par ce même effet, l'atropine est tantôt synergique, tantôt antagoniste de l'adrénaline ou de l'yohimbine.

Les agents dits « *sympatholytiques* », dont l'yohimbine est le type, sont spécialement intéressants : leurs effets sont plus complexes que ceux des corps précédents ; sur l'organe d'aboutissement, ils se comportent tantôt comme sympatholytiques, tantôt comme sympathomimétiques.

Sont sympatholytiques, les effets sur l'intestin, le cœur, les vaisseaux, la rate, la pupille et la membrane nictitante. Mais sont sympathomimétiques, les effets sur la glande sous-maxillaire et la surrénale. Dans le premier cas, l'yohimbine est antagoniste de l'adrénaline (adrénolytique), synergique de l'acétylcholine et antagoniste de l'atropine pour le cœur, l'intestin, les vasoconstricteurs ; elle est antagoniste de l'acétylcholine et synergique de l'atropine sur la rate. Dans le second cas, l'action de l'yohimbine est au contraire synergique de celle de l'adrénaline (adrénomimétique), en même temps que synergique de l'acétylcholine et opposée à l'atropine. Sur les systèmes vasodilatateurs, l'action de l'yohimbine est également de même sens que celle de l'adrénaline.

L'action des sympatholytiques sur l'organe effecteur est donc, soit de même sens, soit de sens opposé à celle de l'adrénaline, suivant l'organe considéré. Il y a parallélisme, comme le prévoit la doctrine de la médiation chimique entre les changements apportés aux effets de l'adrénaline et à ceux du nerf ; quand l'adrénaline est favorisée, le nerf sympathique l'est aussi ; si elle est entravée, le nerf l'est également. Il est cependant exact que les effets de l'injection d'adrénaline peuvent être entravés plus précocement, mais nous avons vu qu'il ne semble pas y avoir là une restriction à la théorie de la médiation chimique : d'après nos expériences, l'action physique du nerf n'est jamais favorisée par l'action adrénolytique des sympatholytiques.

Mais les « *sympatholytiques* » (et à cet égard tous les corps de ce groupe ont le même comportement), s'ils possèdent une action périphérique non constamment sympatholytique, se différencient nettement des trois autres groupes de poisons

autonomes, par l'action qu'ils exercent, aux mêmes doses, sur les fibres nerveuses : ce sont des *agents nicotiniques* ; ils diminuent puis augmentent la chronaxie des fibres préganglionnaires sympathiques et finissent par les rendre inexcitables. Les fibres parasympathiques sont bien moins sensibles.

C'est là le mode d'action générale pour les « sympatholytiques » : quand les corps dits sympatholytiques ont sur l'organe effecteur une action sympathomimétique, ils entravent néanmoins l'action du sympathique, en rendant, après une courte phase d'excitation, les fibres préganglionnaires inexcitables. Si cette action sur l'organe effecteur est aussi sympatholytique, le nerf devient inexcitable, et parce que le changement d'excitabilité de l'organe le soustrait à l'action nerveuse et parce que les fibres nerveuses sont elles-mêmes inexcitables.

Alors que les parasympatholytiques s'opposent aux parasympathomimétiques simplement par le sens inverse de leur action périphérique, sans que soit modifiée l'excitabilité des nerfs eux-mêmes, les *sympatholytiques peuvent agir à la fois périphériquement sur l'organe d'aboutissement d'une part, leur action étant, suivant les cas, ou antagoniste ou synergique de celle du sympathique, et, d'autre part, sur les nerfs sympathiques eux-mêmes, dont ils rendent inexcitables les fibres pré-ganglionnaires*. L'injection de doses suffisantes aboutit toujours à la suppression du tonus sympathique par section physiologique du nerf.

On pourrait donc réserver le mot d'action sympatholytique à la paralysie nerveuse des fibres sympathiques préganglionnaires, l'étendant à tous les agents qui jouissent de cette propriété (nicotine, spartéïne, caféïne, etc...), qualifiant l'effet paralysant sur l'organe d'aboutissement vis-à-vis de l'excitation sympathique d'action adrénolytique. Seraient ainsi considérés comme jouissant de propriétés sympatholytiques tous les agents « nicotiniques », mais une telle action sympatholytique ne comprendrait parmi les effets nicotiniques que ceux qui résultent de la paralysie des fibres sympathiques, et aucunement les effets variés que tous ces corps exercent périphériquement.

Nous voyons en conclusion que les modifications apportées à l'excitabilité des appareils itératifs de la vie de nutrition par les « poisons-types du système autonome » sont en plein

accord avec l'existence de médiateurs chimiques. Un système adrénergique est favorisé toujours par l'adrénaline, il est favorisé par l'atropine et défavorisé par l'acétylcholine et l'yohimbine, dans le cas d'une innervation cholinergique antagoniste ; favorisé par l'acétylcholine et l'yohimbine, entravé par l'atropine si l'innervation cholinergique est synergique ; favorisé par l'acétylcholine, entravé par l'atropine et l'yohimbine si l'innervation est uniquement adrénergique. Un système cholinergique, toujours favorisé par l'acétylcholine et entravé par l'atropine, sera favorisé par l'yohimbine et entravé par l'adrénaline dans le cas d'innervation adrénergique antagoniste — favorisé par l'adrénaline et l'yohimbine dans le cas d'innervation adrénergique synergique ou d'innervation uniquement cholinergique. Ces caractères peuvent eux-mêmes permettre de conclure en première approximation qu'une innervation est cholinergique ou adrénergique.

CHAPITRE III

LA REGULATION NERVEUSE

Nous pouvons maintenant revenir sur le problème de la régulation nerveuse des effecteurs de la vie de nutrition. Cette régulation se manifeste sous un aspect très différent des commandes nerveuses de la vie de relation.

Dans ce dernier cas, nous l'avons rappelé, à une synapse bien différenciée, la transmission d'une onde d'influx unique déclenche la réponse de l'élément postsynaptique après un temps perdu peu considérable. Quel que soit le mécanisme intime de la transmission — et de nombreux arguments montrent que ce mécanisme est ou peut être physique — il s'agit d'un système spécialisé pour une commande rapide. L'organe est normalement au repos et entre en activité sous l'action de son nerf, celui-ci est un nerf moteur.

Au contraire, les transmissions de la vie de nutrition sont diffuses et lentes, un influx par lui-même n'a qu'une faible action. Il faut une sommation d'influx, sommation qui libère une série de quanta de médiateur chimique. L'organe possède en général un fonctionnement automatique et le nerf influe simplement sur cet automatisme. Cette influence s'exerce par une modification de l'excitabilité de l'organe. Le médiateur chimique des nerfs activateurs diminue la chronaxie de l'organe, augmente sa rapidité fonctionnelle ; le médiateur chimique des nerfs inhibiteurs augmente cette chronaxie, diminue la rapidité fonctionnelle de l'organe. On ne peut pas considérer qu'il s'agit là d'une commande nerveuse, les influx ne provoquent pas la réponse d'un organe au repos. Il s'agit bien plutôt d'une *régulation*, d'un *contrôle nerveux de l'automatisme* des effecteurs végétatifs.

Il n'existe pas à proprement parler de transmission nerveuse, mais les nerfs, par la libération de substances chimi-

ques actives, maintiennent sous leur dépendance les organes de la vie de nutrition.

Régulation nerveuse avec ses deux modes antagonistes d'activation et d'inhibition et transmission motrice paraissent des mécanismes bien différents.

Cependant, il est possible de rattacher le cas des nerfs activateurs à celui des nerfs effecteurs ordinaires. Le médiateur chimique agit par diminution de la chronaxie, donc en réduisant l'hétérochronisme entre nerf et organe. Après faradisation du nerf, ses effets sont facilités, le médiateur chimique en excès permet de réduire le nombre des stimuli nécessaires. Le système se rapproche donc des systèmes isochrones et on pourrait envisager le cas limite où, après une diminution suffisante de chronaxie, un influx deviendrait efficace, se transmettrait physiquement. Ainsi, sur la glande sous-maxillaire, les excito-sécréteurs diminuent considérablement le temps de sommation ; si l'action est plus poussée la sécrétion spontanée empêche toute mesure. Il doit exister un moment où un seul influx suffit à déclencher la sécrétion imminente.

Les systèmes isochrones pourraient alors être envisagés comme une *spécialisation* du cas des nerfs activateurs de la vie de nutrition, où l'accord chronaxique n'est plus l'aboutissant de processus de sommation chimique, mais est réalisé en permanence, l'élément d'aboutissement étant maintenu constamment prêt à fonctionner, apte à recevoir l'influx.

Le cas des nerfs inhibiteurs paraît au contraire spécial, car ici, plus le médiateur chimique est abondant et plus on se trouve loin des conditions d'isochronisme. Une diminution du temps de sommation sur un nerf activateur traduit à la fois une facilitation des effets du médiateur et une tendance vers la transmission physique ; au contraire, la même diminution sur un nerf inhibiteur indique une facilitation des effets du médiateur, mais un éloignement de la transmission physique.

Certains nerfs de la vie de nutrition réalisent d'ailleurs des cas intermédiaires, transition entre nerfs de la vie de nutrition et de la vie de relation : par exemple les nerfs parasympathiques de la vessie et de l'œil qui répondent à l'excitation unique. Ils doivent donc être à peu près isochrones à l'organe effecteur. Mieux, d'autres nerfs (sympathique irido-dilatateur ou moteur de la membrane nictitante, sympathique

vésical) peuvent, suivant les circonstances, répondre soit à l'excitation unique, soit seulement à des excitations répétées. Ce sont précisément les cas où on a trouvé sur des muscles lisses les manifestations électriques les plus voisines de celles des muscles striés et où on a envisagé la possibilité d'une transmission physique.

D'autre part, après section de son nerf, on sait que le muscle strié dégénère, perd ses caractéristiques de grande rapidité, augmente de chronaxie et devient par conséquent un organe lent, comme si l'était l'action trophique du nerf qui maintenait l'isochronisme.

L'étude détaillée d'un phénomène analogue qui se produit sur le ganglion énérvé : l'augmentation de chronaxie des cellules ganglionnaires après section et dégénérescence des fibres préganglionnaires, nous a permis de pousser plus avant cette question. Dans ces conditions, les cellules ganglionnaires ont une chronaxie de 2 à 3 msec. au lieu de 0,2 à 0,4 normalement (chez le lapin) ; en même temps elles acquièrent des propriétés nouvelles : une grande sensibilité pharmacologique et un fonctionnement rythmique. Cette augmentation de chronaxie est déjà réalisée dans les cinq jours après la section.

Nous avons mesuré l'excitabilité des fibres préganglionnaires et postganglionnaires au cours des premiers jours qui suivent la section préganglionnaire.

Dans les 48 premières heures, les fibres préganglionnaires sont toujours excitables, leur chronaxie varie peu, diminuant légèrement, phénomène en rapport avec le début de leur dégénérescence, déjà observé sur le nerf moteur (DÉRIAUD et APOSTOLAKI, TITECA).

A ce moment déjà la montée de chronaxie des fibres préganglionnaires est manifeste : cette augmentation lente et progressive amène la chronaxie au double ou au triple de sa valeur dans les 48 heures après la section. Pendant les jours suivants, du 3^e au 5^e, l'augmentation continue et on atteint les valeurs élevées que nous avons indiquées précédemment.

Mais, dès le 3^e jour, les fibres préganglionnaires paraissent devenir brusquement inexcitables, sans que leur chronaxie ait varié. Or, elles ne sont pas encore dégénérées ; BACQ et COPPÉE ont constaté que leur inexcitabilité n'est qu'apparente ;

elles sont parcourues par des influx nerveux quand on les stimule. Divers arguments (BACQ et COPPÉE, P. CHAUCHARD) montrent qu'il s'agit d'un blocage synaptique. Pour BACQ et COPPÉE, ce blocage résulterait d'une pénurie en acétylcholine, médiateur chimique de la transmission. En effet, on note dans les premiers jours après section préganglionnaire, une diminution progressive de la teneur en acétylcholine du ganglion. MAC INTOSH indique que la réduction est de 60 % au bout de 48 heures, moment où, d'après lui, la réponse périphérique est réduite. Au bout de 72 heures, si cette réponse manque, elle est de 70 %.

Ce serait là un argument très important pour la démonstration de la transmission chimique dans le ganglion.

Or, cette inexcitabilité précoce des fibres préganglionnaires nous a fourni une preuve de la transmission physique directe de l'influx dans le ganglion.

En effet, si à ce moment on applique de l'acétylcholine sur le ganglion, la chronaxie des fibres préganglionnaires diminue et revient vers la normale. Quand elle a suffisamment diminué, les fibres préganglionnaires recouvrent l'efficacité de leur stimulation, et on constate que leur chronaxie est restée normale. Cette efficacité disparaît dès que, l'action de l'acétylcholine s'effaçant, la chronaxie postganglionnaire devient trop élevée. C'est donc l'apparition d'un hétérochronisme trop considérable qui empêche la transmission.

L'acétylcholine, il faut y insister, *n'agit pas ici spécifiquement* en qualité de transmetteur synaptique, l'application d'acétylcholine suppléant à la déficience du transmetteur normal ; elle agit en tant que diminuteur de chronaxie. Nous avons réalisé la même expérience avec l'ésérine et la pilocarpine.

Des expériences tout à fait analogues peuvent être effectuées dans le cas de la transmission nerf volontaire — muscle strié où le blocage précoce de la transmission dépend également de l'hétérochronisme dû à l'augmentation de la chronaxie musculaire.

Ces expériences, le rétablissement de la transmission par retour d'un isochronisme relatif, montrent de façon certaine le rôle de cet isochronisme et, par conséquent, la possibilité d'une *transmission physique*. Il y a arrêt précoce de la transmission parce que la variation d'excitabilité des neurones

ganglionnaires crée à la synapse un hétérochronisme infranchissable. Il n'est pas besoin de faire intervenir une diminution de l'acétylcholine considérée comme transmetteur chimique. Cependant une telle diminution a été constatée, et c'est dans le parallélisme de cette diminution et de l'arrêt de la transmission qu'on a voulu voir une nouvelle preuve de la théorie chimique de la transmission. Cette hypothèse n'est

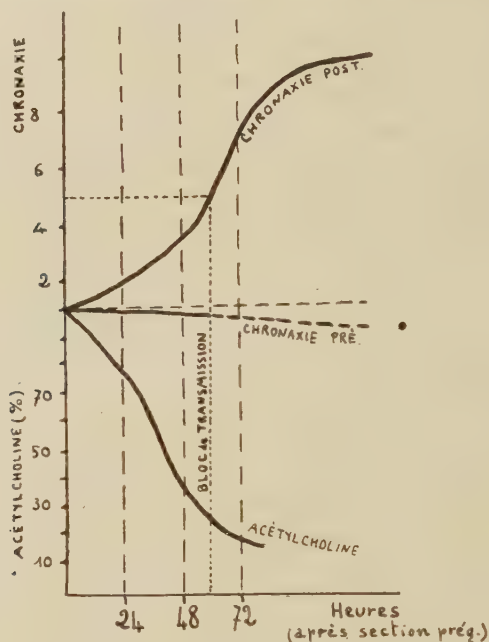


FIG. 13. — Chronaxie des neurones ganglionnaires (P. Chauchard) et teneur du ganglion en acétylcholine (Mac Intosh), dans les jours qui suivent la section préganglionnaire.

pas acceptable par elle-même, car l'acétylcholine n'est pas nécessaire au rétablissement de la transmission, qu'elle rend possible, non en tant qu'acétylcholine, mais en tant que diminuteur de chronaxie, au même titre que tous les autres corps ayant la même action.

Mais on peut penser que c'est l'acétylcholine qui a *normalement* pour rôle de maintenir les conditions suffisantes d'isochronisme entre les deux neurones, par diminution de la chro-

naxie des neurones ganglionnaires. La faible chronaxie des neurones ganglionnaires à l'état normal serait le résultat d'une *action tonique acétylcholinique* sous la dépendance de l'innervation préganglionnaire. Ainsi s'expliquerait le parallélisme entre chute de la teneur en acétylcholine du ganglion et montée de la chronaxie postganglionnaire, parallélisme bien mis en évidence sur la figure 13. C'est seulement de façon indirecte, par l'intermédiaire de cette **variation de chronaxie** que l'acétylcholine conditionnerait l'arrêt précoce de la transmission. Elle serait, parmi les diminueurs de chronaxie, celui dont le rôle est physiologique, s'exerce normalement dans l'organisme.

Divers arguments, sur lesquels nous avons insisté ailleurs, nous ont permis de penser que l'acétylcholine du ganglion agit de façon permanente sur les neurones ganglionnaires de manière anélectrotonique, diminuant leur chronaxie et leur vitesse, ce qui assure les conditions électriques et notamment l'isochronisme nécessaire à la transmission physique de l'influx.

La chronaxie réelle des neurones ganglionnaires serait élevée, très hétérochrone à celle des neurones préganglionnaires, et elle serait maintenue diminuée de façon permanente par un mécanisme régulateur acétylcholinique.

Ces expériences nous permettent d'envisager le cas des transmissions rapides comme une *spécialisation* des régulations activatrices. Les nerfs activateurs de la vie de nutrition agissent sur l'organe en diminuant sa chronaxie, mais cette diminution se réalise, *au moment de l'excitation*, par la libération de quanta successifs de médiateur chimique. Entre temps, l'organe garde une chronaxie élevée. Au contraire, sur le ganglion, il se serait institué un *stock* de substance chimique entretenu par les excitations nerveuses, et c'est ce stock qui *maintiendrait de façon permanente* la chronaxie des neurones préganglionnaires. C'est, en quelque sorte, un perfectionnement de la régulation nerveuse qui assure une commande plus rapide, en rendant possible l'efficacité permanente de l'excitation unique, la transmission réelle de l'onde d'influx.

Rien ne s'oppose à ce qu'il en soit de même pour le cas du muscle strié ; tel serait alors le rôle des processus acétylcholiniques dans cette transmission.

C'est là une hypothèse analogue, mais plus fondée que celle qu'avait proposée Eccles : « The secreted acetylcholine may have a secondary excitatory action of importance in raising the excitability of the effector cells ». Mais l'originalité de notre conception, c'est que pour nous cette action est de nature tonique *permanente*.

Il est très intéressant, à ce point de vue, de comparer les cellules ganglionnaires aux cellules chromaffines de la médullosurrénale, leurs sœurs embryologiques. Celles-ci sont restées voisines de l'état embryonnaire en évoluant vers la différenciation glandulaire. Elles ont gardé une certaine autonomie et ne sont commandées que par un nerf activateur qui règle leur fonctionnement en agissant sur leur excitabilité de façon intermittente au moment de l'excitation, par l'intermédiaire de quanta de médiateur chimique. Elles sont ainsi comparables aux cellules glandulaires et aux muscles lisses.

Au contraire, les neurones ganglionnaires sont différenciés et sont *devenus des éléments rapides* permettant la commande directe par l'influx préganglionnaire. Mais cette différenciation serait sous la dépendance vraisemblable d'une régulation acétylcholinique entretenue par l'activité préganglionnaire. Les neurones ganglionnaires séparés chroniquement des neurones préganglionnaires deviennent tout à fait analogues aux cellules chromaffines : ce sont des éléments lents à activité spontanée (GOVAERTS), pharmacologiquement sensibles comme les cellules chromaffines.

La vraie différence entre les deux systèmes, c'est que les cellules chromaffines gardent physiologiquement leurs caractéristiques fonctionnelles et peuvent être, dans cet état, commandées par les centres nerveux, par l'intermédiaire d'une libération immédiate d'acétylcholine, tandis que les neurones ganglionnaires sont, à l'état normal, modifiés en permanence dans leur état fonctionnel, ce qui permet la transmission physique de l'influx. La libération d'acétylcholine est spécialisée dans le maintien d'un stock qui règle de façon permanente l'excitabilité des neurones ganglionnaires ; quand ce stock disparaît, il n'y a plus possibilité de transmission ; nous saisissons ici, sur deux fibres histologiquement et embryologiquement identiques, des fibres préganglionnaires sympathiques toutes deux, le passage entre le nerf activateur de la

vie de nutrition et le nerf vraiment effecteur de la vie de relation.

Telle est l'hypothèse que nous présentons au terme de cette étude sur la régulation nerveuse des effecteurs de la vie de nutrition, hypothèse assez vraisemblable, aboutissant logique de nos expériences et qui présente le sérieux avantage de n'être pas une conclusion statique, mais d'appeler de nombreuses recherches expérimentales pour sa vérification.

Résumé

Le présent travail est consacré à l'étude expérimentale de l'excitabilité des divers systèmes itératifs de la vie de nutrition, à l'état normal et après actions de substances pharmacodynamiques types, et aux conséquences de cette étude sur le problème de la régulation nerveuse des organes végétatifs.

Aussi avons-nous commencé par un rappel de nos connaissances actuelles sur cette question : mécanisme d'action des agents pharmacologiques sur les effecteurs périphériques, explication des effets des nerfs autonomes par la doctrine de la médiation chimique dont nous avons rappelé les faits essentiels. Les transmissions nerveuses sont dans ce domaine des transmissions lentes et diffuses, leur caractère fondamental est d'être des transmissions itératives où l'excitation unique est inefficace. Ce caractère est dû à l'hétérochronisme qui sépare le nerf de l'organe. Nous avons résumé les principales propriétés de ces « systèmes itératifs » de L. LAPICQUE, et la technique de mesure de leur excitabilité avec ses deux éléments caractéristiques, la chronaxie propre à la fibre nerveuse et le temps de sommation qui dépend de l'excitabilité de l'organe d'aboutissement.

Tous les agents considérés modifient l'excitabilité des effecteurs périphériques (muscles et glandes) ; certains seulement modifient en plus l'excitabilité nerveuse ; parmi eux, agents « nicotiniques » et « sympatholytiques » excitent puis paralysent électivement les fibres préganglionnaires sympathiques, action classiquement attribuée depuis LANGLEY à une sensibilité spéciale du ganglion et dont l'analyse chronaximétrique nous a permis de déterminer le siège exact.

Les systèmes étudiés expérimentalement que nous passons successivement en revue sont les suivants :

1°. Les fibres musculaires intestinales et leurs deux nerfs

extrinsèques, sympathique inhibiteur et pneumogastrique moteur. Les fibres nerveuses ont des chronaxies voisines. Les temps de sommation sont égaux, ils varient en sens inverse sous l'action des divers agents : les augmentateurs du péristaltisme diminueurs de la chronaxie intestinale favorisent le nerf moteur (diminution du temps de sommation) et entravent le nerf inhibiteur (augmentation du temps de sommation). Les ralentisseurs du péristaltisme, augmentateurs de la chronaxie, ont un effet inverse.

2° La glande sous-maxillaire et sa double innervation synergique : sympathique et corde du tympan également sécréteurs. Les fibres de la corde ont une chronaxie bien plus faible que celles du sympathique. Les temps de sommation sont égaux, ils varient parallèlement, restant identiques sous l'effet des divers agents ; les excitosécréteurs diminuent les temps de sommation favorisant donc l'action des nerfs, tandis que les inhibiteurs de la sécrétion augmentent les temps de sommation, entravant l'action des nerfs.

3° Le système neurosécrétoire de l'adrénalino-sécrétion (médullosurrénale), bien qu'embryologiquement homologue de la transmission ganglionnaire, est un système itératif cholinergique assez comparable au système corde du tympan-glande sous-maxillaire.

4° Le myocarde et ses deux nerfs régulateurs, pneumogastrique inhibiteur et sympathique accélérateur. Les fibres nerveuses du pneumogastrique ont une chronaxie plus faible que celle du sympathique. Les temps de sommation sont différents (3 secondes pour le pneumogastrique et 6 secondes pour le sympathique). Leurs variations sont toujours inverses, comme dans le cas de l'intestin : ce sont les diminueurs de chronaxie myocardique qui favorisent le pneumogastrique et gênent le sympathique. Les augmentateurs de chronaxie ont l'effet inverse.

Il n'existe pas, comme dans l'intestin, un rapport simple entre chronaxie et rythme ; parmi les diminueurs de chronaxie, il y a des accélérateurs et des inhibiteurs du rythme. Il en est de même parmi les augmentateurs de chronaxie. C'est que le myocarde, comprenant deux tissus différents, l'un rapide, l'autre lent, les divers agents exercent inégalement leurs effets sur ces deux tissus. Tous les ralentisseurs du rythme égalisent les chronaxies cardiaques, soit à un niveau

bas (action surtout sur le tissu nodal), soit à un niveau élevé (action prédominant sur le myocarde ordinaire). — Tous les accélérateurs du rythme écartent les deux chronaxies, soit en augmentant davantage la chronaxie du tissu nodal, soit en diminuant davantage la chronaxie myocardique.

Les médiateurs chimiques sont : l'adrénaline, un augmentateur de chronaxie accélérateur ; l'acétylcholine, un diminueur de chronaxie ralentisseur. Ainsi peuvent être interprétées les ressemblances et différences entre cœur et intestin.

5° La vasoconstriction et la vasodilatation ont été étudiées sur un domaine où il y a nettement antagonisme entre deux nerfs : lingual et sympathique cervical ; les chronaxies sont voisines, les temps de sommation égaux. L'adrénaline et les vasoconstricteurs favorisent également les deux nerfs, ce qui confirme la conception d'une action excitante de l'adrénaline sur la vasodilatation. Les vasodilatateurs, au contraire, favorisent le lingual et gênent le sympathique ; l'atropine a un effet inverse. Nous avons pu montrer comment l'analyse chronaximétrique explique l'inversion des effets vasomoteurs de l'adrénaline par les sympatholytiques, inversion réalisée avant la disparition des effets vasoconstricteurs du sympathique.

6° Le système rate-nerf splénique a été envisagé ensuite, système où on peut suivre parallèlement l'excitabilité indirecte (par le nerf : temps de sommation) et directe de l'organe. Les agents splénoconstricteurs diminuent chronaxie et temps de sommation, les splénodilatateurs augmentent ces deux constantes.

7° Les systèmes formés par les nerfs extrinsèques de l'œil et de la vessie se classent à part dans le système autonome : les fibres parasympathiques répondent à l'excitation unique, les fibres sympathiques sont en général itératives avec un faible temps de sommation ; dans certaines conditions elles peuvent répondre à l'excitation unique.

8° Sur le chat anesthésié à l'urétrane, le nerf moteur de la membrane nictitante répond à l'excitation unique ; les sympatholytiques rendent cette excitation inefficace : le système est devenu itératif. Cette action « adrénolytique » des sympatholytiques ne paraît donc pas favoriser la transmission physique de l'influx.

La troisième partie est consacrée à tirer des lois générales des résultats obtenus. Les effecteurs de la vie végétative sont responsables par eux-mêmes de leur excitation et de leur inhibition qui dépend de l'état fonctionnel de leur protoplasma : un élément peut être ou excité (gliocinèse) à chronaxie basse, ou inhibé (gliosclérie) à chronaxie élevée. Le médiateur chimique des nerfs effecteurs agit en diminuant la chronaxie de l'organe, celui des nerfs inhibiteurs en augmentant cette chronaxie, toutes réserves faites du cas du cœur en apparence inverse. Tout ce qui diminue la chronaxie de l'organe favorise le ou les nerfs effecteurs et, en même temps, entrave le nerf inhibiteur. Tout ce qui augmente la chronaxie a l'effet inverse. Ceci résulte du mode d'action même des médiateurs sur la chronaxie.

Du point de vue pharmacologique, un système cholinergique est favorisé par l'acétylcholine et gêné par l'atropine. Il est favorisé par l'yohimbine et gêné par l'adrénaline, s'il y a une innervation adrénergique antagoniste. Sinon adrénaline et yohimbine sont synergiques de l'acétylcholine. Un système adrénergique est favorisé par l'adrénaline. S'il y a un système cholinergique antagoniste, il est gêné par l'acétylcholine et l'yohimbine, favorisé par l'atropine ; s'il y a un système cholinergique synergique il est favorisé par l'acétylcholine et l'yohimbine, gêné par l'atropine ; s'il n'y a pas d'innervation cholinergique, gêné par l'atropine et l'yohimbine, favorisé par l'acétylcholine.

L'action périphérique des sympatholytiques est le plus souvent opposée à celle du sympathique et de son médiateur, mais elle en est parfois synergique ; dans tous les cas, les sympatholytiques paralysent l'action sympathique en rendant inexcitables les fibres préganglionnaires elles-mêmes, après avoir augmenté leur chronaxie (action purement nerveuse).

Les effecteurs de la vie de nutrition sont donc soumis plutôt à une régulation qu'à une commande nerveuse. Les nerfs autonomes ne sont pas des nerfs moteurs transmettant leur influx à l'organe d'aboutissement, ce sont des nerfs activateurs et ralentisseurs, modifiant profondément l'excitabilité de l'organe par l'intermédiaire de substances chimiques. Il semble que le cas des synapses différenciées où il y a trans-

mission réelle de l'influx entre deux éléments isochrones, dérive de celui des nerfs activateurs, l'acétylcholine assurant le rôle nouveau de maintenir de façon permanente la chronaxie de l'élément postsynaptique au voisinage de celle de l'élément présynaptique, permettant ainsi la possibilité d'une transmission physique de l'influx.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THESE :
TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — NOTES PRELIMINAIRES

1° Glande sous-maxillaire.

- A., B. et Paul CHAUCHARD. — Variations de l'excitabilité de la glande sous-maxillaire et de ses nerfs sécréteurs sous l'influence de la nicotine. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1308, 1935.
- Analyse du fonctionnement neurosécrétoire de la glande sous-maxillaire. *Arch. Int. Ph. et Th.*, **57**, pp. 241 et 283, 1937.

2° Cœur.

- A., B. et Paul CHAUCHARD. — L'excitabilité des fibres sympathiques cardioaccélétratrices. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 532, 1937.
- P. et J. CHAUCHARD. — Action de l'atropine sur l'excitabilité des fibres cardioaccélétratrices. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 626, 1937.
- Les variations d'excitabilité des fibres cardioaccélétratrices et cardioinhibitrices par la pilocarpine. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 629, 1937.
- Les effets de l'adrénaline sur l'excitabilité des fibres cardioinhibitrices et cardioaccélétratrices. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 810, 1937.
- Paul CHAUCHARD. — Les effets de la stimulation des nerfs extrinsèques cardiaques sur l'excitabilité du myocarde. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1237, 1938.
- Les variations apportées à l'excitabilité du myocarde par les agents modificateurs du rythme cardiaque. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1240, 1938.
- Variations d'excitabilité des fibres cardioinhibitrices et cardioaccélétratrices sous l'influence des divers types d'agents modificateurs du rythme cardiaque. *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 50, 1938.
- Etude quantitative du mode d'action des agents modificateurs du rythme cardiaque sur l'excitabilité du cœur. *Bull. Ac. Méd.*, **119**, 583, 1938.

3° Intestin.

- A., B. et Paul CHAUCHARD. — Analyse chronaximétrique de l'excitabilité de l'intestin et de ses nerfs extrinsèques. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 177, 1938.
- Paul CHAUCHARD. — Variations d'excitabilité de l'intestin et de ses nerfs extrinsèques sous l'effet de divers agents pharmacologiques. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 181, 1938.
- A., B. et Paul CHAUCHARD. — Recherches quantitatives sur les variations de l'excitabilité motrice intestinale. *Ann. Physiol.*, **14**, 486, 1938.
- Paul CHAUCHARD. — Discussion du Rapport sur la motricité intestinale. 12^e Réunion Assoc. des Physiol., Louvain, 1938, *C. R.*, p. 113.

4° Vasomoteurs et rate.

- A., B. et Paul CHAUCHARD. — Etude comparative du mode d'action des agents sympathomimétiques et sympatholytiques sur l'excitabilité des appareils vasomoteurs. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 277, 1937.
- Etude quantitative des variations apportées à l'excitabilité des appareils vasomoteurs par diverses substances vasoconstrictrices ou vasodilatatrices. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1167, 1937.
- Action de divers agents sur l'excitabilité de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1171, 1937.

5° Œil.

- Paul CHAUCHARD. — Influence des agents sympatholytiques sur l'excitabilité de l'appareil neuromoteur de la membrane nictitante du chat. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 844, 1937.
- Discussion Note Shen. 12^e Réunion Assoc. des Physiol., Louvain, 1938, *C. R.*, p. 336.

6° Généralités.

- Paul CHAUCHARD. — Analyse chronaximétrique du mécanisme des actions synergiques et antagonistes dans le domaine du système nerveux autonome. *C. R. Ac. Sc.*, **204**, 905, 1937.
- A., B. et Paul CHAUCHARD. — Influence des agents sympatholytiques dans le domaine du système nerveux autonome. *Ann. Physiol.*, **13**, 981, 1937.

- Paul CHAUCHARD. — Action de l'ion calcium dans le domaine du système nerveux autonome. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 1024, 1937.
- Quelques idées nouvelles sur le mode d'action de la nicotine. *La Médecine*, sept. 1938.
- Les facteurs de la transmission ganglionnaire. Hermann, 1939.

II. — REVUES GENERALES

a) Transmission chimique.

- BACQ (Z. M.). — La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique d'après la théorie neurohumorale. *Ann. Physiol.*, **10**, 467, 1934.
- La transmission chimique des influx dans le système nerveux autonome. *Ergebn. d. Physiol.*, **37**, 82, 1935.
- L'acétylcholine et l'adrénaline. Masson, 1937.
- Rapport au 16^e Congrès Intern. de Physiol., Zürich, 1938.
- BROW (G. L.). — Transmission at nerve endings by acetylcholine. *Physiol. Rev.*, **17**, 485, 1937.
- CANNON et ROSENBLUETH. — Autonomic Neuroeffector Systems. New-York, 1937.
- CHAUCHARD (Paul). — Les facteurs de la transmission ganglionnaire. *Act. Sc. et Indust.*, Hermann, Paris, 1939.
- ECCLES (J. C.). — Synaptic and neuromuscular transmission. *Ergebn. d. Physiol.*, **38**, 339, 1936; *Physiol. Rev.*, **17**, 538, 1937.
- GADDUM et DALE. — Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig, 1936.
- GARBELON, SANTENOISE, MERKLEN et VIDACOVITCH. — Sympathique et parasympathique. *Traité de Physiol.* Roger, Binet, **10**, 638-981, Paris, 1935.
- GASKELL. — The involuntary nervous system. London, 1916.
- LANGLEY. — Le système nerveux autonome (trad. Tiffeneau). Vigot, 1923.
- LAPICQUE (L.). — Excitants et paralysants dans le domaine du système nerveux autonome. *Ann. Physiol.*, **10**, 555, 1934.
- Cours de Sorbonne rédigés par Paul Chauchard. Tourner et Constans, Paris, 1935 et 1936.
- MONNIER (A. M.). — Physical and Chemical aspect of neuromuscular transmission. *Cold Spring Harbor Symp.*, **4**, 111, 1936.
- ROSENBLUETH. — The transmission of sympathetic nerve impulses. *Physiol. Rev.*, **17**, 514, 1937.
- TINEL. . . Le système nerveux végétatif. Masson, 1937.
- TOURNAY (A.). — Système nerveux végétatif. Physiologie. Hermann, Paris, 1939.

b) Excitabilité.

- CHAUCHARD (A.). — L'évolution de la notion de chronaxie. La subordination. *Psych. en Neurol., Bladen*, n° 3, 1937.
- CHAUCHARD (Paul). — Les facteurs de la transmission ganglionnaire. *Act. Scient. et Industr.*, Hermann, Paris, 1939.
- LAPICQUE (L.). — L'excitabilité en fonction du temps. Paris, 1926.
- L'excitabilité itérative. Première partie. Hermann, Paris, 1936.
- Cours de Sorbonne rédigés par P. Chauchard. Tournier et Constans, Paris, 1935 et 1936.
- La chronaxie et ses applications physiologiques. Hermann, Paris, 1938.
- MOLLARET (P.). — La subordination. Masson, Paris, 1936.
- MONNIER (A.-M.). — L'excitation électrique des tissus. Hermann, Paris, 1934.
- RÉGNIER et QUEVAUVILLER. — Au sujet de quelques objections faites à l'évaluation de l'activité des anesthésiques locaux par la mesure de la chronaxie du nerf isolé. *Anesthésie et Analgésie*, 4, 111, 1938.

III. — NOTES ET MEMOIRES ORIGINAUX SUR L'EXCITABILITE ITERATIVE (fibres centrifuges du système autonome)

1° Généralités.

- A. et B. CHAUCHARD. — Siège de la sommation dans l'excitabilité itérative du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 93, 28, 1925.
- Recherches quantitatives sur l'addition latente. *Ann. Physiol.*, 1, 6, 1925.
- Influence du nombre des excitations dans l'addition latente. *C. R. Soc. Biol.*, 94, 1224, 1926.
- HURYNOWICZ (J.). — Nerwy iteratywne w s'wietle badan metoda chronaksj. Wilno, 1929.
- LAPICQUE (L.). — Dispositif pour les excitations rythmiques par décharge de condensateurs. *C. R. Soc. Biol.*, 71, 727, 1911.
- Excitabilité des nerfs itératifs. Théorie de leur fonctionnement. *C. R. Ac. Sc.*, 155, 70, 1912.
- Sur la théorie de l'addition latente. *C. R. Ac. Sc.*, 179, 77, 1924.
- Théorie de l'addition latente. *Ann. Physiol.*, 1, 132, 1925.
- Sur le rôle du nombre des fibres nerveuses dans la production du réflexe. *C. R. Soc. Biol.*, 123, 484, 1936.

- L. et M. LAPICQUE. — L'addition latente et ses rapports avec le paramètre chronologique de l'excitabilité. *C. R. Ac. Sc.*, **150**, 796, 1910.
- L'addition latente en fonction du nombre et de la fréquence des excitations. *C. R. Soc. Biol.*, **72**, 797, 1912.
- Mesure analytique de l'excitabilité réflexe. *C. R. Soc. Biol.*, **72**, 871, 1912.
- Sur le processus fondamental de l'addition latente. *C. R. Soc. Biol.*, **121**, 603, 1936.
- Interprétation chronaxique du changement d'excitabilité médullaire commandé par le mésencéphale. *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 859, 1936.
- MAZOUÉ (H.). — Variation de l'excitabilité de la moelle épinière sous l'influence de certains agents physiques ou chimiques. *Thèse de Sciences*, Paris, 1930.
- VAHL. — Etude de l'action de la caféine. *Thèse de Sciences*, Paris, 1933.

2° Glande sous-maxillaire.

- A. et B. CHAUCHARD. — Mesure de l'excitabilité d'un nerf sécrétoire : Corde du tympan et glande sous-maxillaire. *C. R. Ac. Sc.*, **174**, 63, 1922.
- Mesure des modifications de l'excitabilité de l'appareil sécrétoire, corde du tympan — glande sous-maxillaire sous l'influence de la pilocarpine. Comparaison avec l'atropine. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 948, 1932.
- Mesure de l'excitabilité du double système neurosécrétoire de la glande sous-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 1171, 1932.
- Variations de l'excitabilité de la corde du tympan et de la glande sous-maxillaire consécutives à la stimulation du sympathique. *C. R. Soc. Biol.*, **110**, 267, 1932.
- Les effets des agents sympathomimétiques et parasympathomimétiques sur l'excitabilité de la glande sous-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 318, 1935.
- Action du 933 F sur la double innervation de la glande sous-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 1175, 1935.
- Localisation de l'action sur l'appareil neurosécrétoire des substances sympatho et parasympathomimétiques. *Ann. Physiol.*, **11**, 975, 1935.
- B. CHAUCHARD. — Analyse de l'excitabilité d'un nerf sécrétoire : la corde du tympan. *Thèse Médecine*, Paris, 1922.
- A. et B. CHAUCHARD et J. HURYNOWICZ. — Etude quantitative de l'action de l'ion calcium sur l'excitabilité de l'appareil sécrétoire. *C. R. Soc. Biol.*, **97**, 1618, 1927.
- J. HURYNOWICZ. — Etude quantitative de l'action de la nicotine sur le système itératif, corde du tympan, glande sous-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.*, **98**, 422, 1928.

L. LAPICQUE. — Analyse organique et fonctionnel des nerfs complexes. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 822, 1929.

3° Tube digestif.

BARRY et A. et B. CHAUCHARD. — Recherches sur l'excitabilité du pneumogastrique abdominal. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 138, 1933.

— Recherches sur l'excitabilité du pneumogastrique moteur de l'intestin grêle. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1168, 1933.

— Les effets de la saignée sur l'excitabilité du nerf grand splanchnique. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, 850, 1931.

4° Cœur.

BACHRACH, BONNET et RICHARD. — Etude du réflexe cardioinhibiteur de Goltz. *J. Physiol. et Path. Gén.*, **30**, 17, 1932.

BARRY et CHAUCHARD (A. et B.). — Les variations de l'excitabilité des fibres cardioinhibitrices du pneumogastrique dans l'insuffisance mitrale expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, **102**, 525, 1929.

— Action de la nicotine sur l'excitabilité des fibres centripètes et centrifuge du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, **121**, 642, 1936.

— Recherches sur l'excitabilité des nerfs inhibiteurs cardiaques chez les Sélaciens. *C. R. Soc. Biol.*, **105**, 458, 1930.

— Influence de la saignée sur l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, **104**, 170, 1930.

CHAUCHARD (A. et B.). — Mesure de l'excitabilité du pneumogastrique, nerf d'arrêt du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, **86**, 916, 1922.

— Action de l'atropine sur l'appareil cardioinhibiteur. *C. R. Soc. Biol.*, **92**, 1226, 1925.

CHAUCHARD (A. et B.) et BEILINE. — L'anesthésie chloroformique notifie-t-elle l'excitabilité du pneumogastrique ? *C. R. Soc. Biol.*, **99**, 96, 1928.

CHAUCHARD (A. et B.) et SARADJICHVILI. — Etude quantitative de l'action de l'histamine sur l'excitabilité des fibres inhibitrices cardiaques. *C. R. Soc. Biol.*, **99**, 53, 1928.

FRÉDÉRICQ (H.). — Mesure de la chronaxie du pneumogastrique cardiaque de la Tortue. *C. R. Soc. Biol.*, **105**, 884, 1930, et *Arch. Int. Physiol.*, **34**, 427, 1931.

HASEGAWA. — De l'excitabilité du sympathique accélérateur cardiaque de la Grenouille. *Ann. Physiol.*, **7**, 94, 1931.

LAPICQUE (J.) et MEYERSON. — Recherches sur l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, **72**, 63, 1912.

MEYERSON. — Recherches sur l'excitabilité des fibres inhibitrices du pneumogastrique. *J. Physiol. et Path. Gén.*, **14**, 270, 1912.

5^e Vasomoteurs.

- BARRY et CHAUCHARD (A. et B.). — Les effets de la saignée sur l'excitabilité du nerf grand splanchnique. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, 850, 1931.
- Les modifications de l'excitabilité du nerf grand splanchnique sous l'influence de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 281, 1932.
- Les vasomoteurs du rein sont-ils d'origine sympathique ou parasympathique ? *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1165, 1933.
- Action des agents sympatholytiques sur l'excitabilité des appareils vasoconstricteurs. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, 217, 1937.
- BOUCKAERT (J.-J.). — Influence du calcium sur l'excitabilité du système nerveux sympathique. *Thèse Université Paris*, 1928, *Arch. Int. Ph. et Th.*, vol. 34, 1928.
- CHAUCHARD (A. et B.). — Mesure de l'excitabilité des fibres vasoconstrictrices du nerf sciatique. *C. R. Soc. Biol.*, **90**, 192, 1924.
- Mesure de l'excitabilité du nerf grand splanchnique. *C. R. Soc. Biol.*, **90**, 288, 1924.
- Recherches quantitatives sur l'excitabilité des nerfs vasodilatateurs. *C. R. Soc. Biol.*, **92**, 577, 1925.
- Etude comparative de l'excitabilité des fibres sécrétoires et vasodilatatrices de la corde du tympan. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 825, 1929.
- Influence des anesthésiques sur l'excitabilité des nerfs vasodilatateurs. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 907, 1933.
- CHAUCHARD (A. et B.) et CZARNECKI. — Influence de l'ablation des thyroïdes et des parathyroïdes sur l'excitabilité du nerf grand splanchnique chez le Chien. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 1114, 1929.
- CHAUCHARD (A. et B.) et FIESCHI. — Les effets de la section des fibres vasodilatatrices du nerf lingual sur leur excitabilité. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, 1062, 1933.
- CHAUCHARD (A. et B.) et HURYNOWICZ. — Mesure de l'excitabilité des nerfs vasoconstricteurs chez l'homme. *C. R. Ac. Sc.*, **186**, 797, 1928.
- DELHERM et FISCHGOLD. — Rapport Congrès des Méd. électrorad., Bruxelles, 1935. *J. de Radiol. et Electrologie*, **19**, 333, 1935.
- DUMONT (P.). — Mesure de l'excitabilité des fibres vasoconstrictrices du sympathique cervical. *C. R. Soc. Biol.*, **110**, 1257, 1932.
- Etude chronaximétrique sur le larynx. Vigot, 1933.
- FIESCHI (F.). — Action de l'adrénaline et de la cocaïne sur l'excitabilité des nerfs vasodilatateurs. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 501, 1933.
- Recherches chronaximétriques sur les vasodilatateurs. Vigot, 1934.

KOENIGS (G.). — Recherches sur l'excitabilité des nerfs vasomoteurs. *J. Physiol. et Path. Gén.*, **14**, 721, 1912.

— Excitabilité des nerfs vasomoteurs et pigmentomoteurs. *Thèse de Sciences*, Paris, 1915.

LAPICQUE (L.) et BOIGLEY. — Recherches sur l'excitabilité des vasomoteurs. *C. R. Soc. Biol.*, **72**, 367, 1912.

OINUMA (S.). — L'excitabilité des nerfs vasomoteurs. *Ann. Physiol.*, **1**, 1, 1925.

6° Rate.

ANGELESCO et CHAUCHARD (A. et B.). — Modification de l'excitabilité du nerf splénique et de la rate sous l'action de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, **110**, 459, 1932.

CHAUCHARD (A. et B.). — Chronaxie du nerf splénique et vitesse de l'influx dans ce nerf. *C. R. Soc. Biol.*, **95**, 279, 1926.

— Lois de sommation et chronaxie propre de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, **95**, 370, 1926.

7° Vessie.

ABUREL et CHAUCHARD (A. et B.). — Recherches physiologiques sur l'innervation motrice de la vessie. *C. R. Soc. Biol.*, **107**, 1036, 1931.

— Réflexe moteur de la vessie et réflexe d'axone. *C. R. Soc. Biol.*, **107**, 1267, 1931.

— Influence de la section sur la chronaxie du nerf hypogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, **107**, 1269, 1931.

8° Œil.

A. et B. CHAUCHARD et N. KLEITMAN. — Etude quantitative de l'excitabilité des nerfs moteurs de la pupille. *C. R. Soc. Biol.*, **92**, 163, 1925.

— Lois de sommation de l'appareil itératif iridodilatateur. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 923, 1929.

— Modifications de l'excitabilité de l'appareil iridodilatateur par l'uréthane. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 398, 1929.

IV. — PUBLICATIONS CITEES

ARLOING (S.). — Modifications de la contraction du cœur sous l'influence des pneumogastriques. *Arch. de Physiol.*, **26**, 163, 1894.

- BACQ (Z. M.). — Action des ions sur le cœur et les muscles lisses. *Liège Médical*, janv. 1934.
- Nature cholinergique et adrénergique des innervations vasomotrices du pénis. *Arch. Int. Physiol.*, **40**, 311, 1935.
- Nouvelles recherches sur les actions des dérivés de l'aminométhylbenzodioxane et les amines, etc... *Arch. Int. Ph. et Th.*, **52**, 471, 1936.
- Sensibilisation à l'adrénaline et à l'excitation des nerfs adrénergiques par les antioxygènes. *Arch. Int. Physiol.*, **42**, 340, 1936, et **44**, 15, 1936.
- Action du MnO^+Na sur les effets de l'adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 1247, 1937.
- BACQ et BOVET. — Dissociation pharmacologique des deux modes de commande nerveuse de la membrane nictitante. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, 362, 1934.
- BACQ et BROWN. — Pharmacological experiments on Mammalian voluntary Muscle. *J. Plupil*, **89**, 45, 1937.
- BACQ et FRÉDÉRICQ. — Essai d'identification du médiateur chimique de la membrane nictitante. *Arch. Int. Physiol.*, **40**, 297, 1935.
- Action du 933 F sur la membrane nictitante. *Arch. Int. Physiol.*, **40**, 454, 1935, et **43**, 104, 1936.
- Sur la nature de l'innervation de la rate. *Arch. Int. Physiol.*, **41**, 312, 1935.
- Action de la sympathine splénique sur la membrane nictitante. *Arch. Int. Physiol.*, **41**, 334, 1935.
- BACQ et HEIRMAN. — Une interprétation nouvelle des effets inhibiteurs de l'adrénaline. 12^e Réunion Assoc. des Physiol., Louvain, 1938. *C. R.*, p. 190.
- BACQ, HENRI et SCHEPERS. — Etude spectrographique des substances formées au cours de l'excitation des nerfs cardiaques. *C. R. Soc. Biol.*, **112**, 703 et 1214, 1933.
- BACQ et LEFEBVRE. — Sensibilisation et désensibilisation aux amines dites sympathomimétiques. *Arch. Int. Ph. et Th.*, **49**, fasc. 4, 1935.
- BACQ et MONNIER. — Variations de la polarisation des muscles lisses, etc. *Arch. Int. Physiol.*, **40**, 467, 1935.
- BARIÉTY et KOHLER. — Action comparée de plusieurs sympatholytiques sur la rate. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 1009, 1939.
- Action de quelques agents sur la motricité de la rate. *Rev. des Malad. du foie*, **14**, n° 1, 1939, Vigot.
- BARRY et A. et B. CHAUCHARD. — Recherches sur l'œsophage des Sélaciens. *Bull. du Labor. de Dinard*, t. **20**, avril 1939.
- BEAUVALLÉ (M.). — Excitabilité des cellules pigmentaires des écailles de Poissons. *Thèse de Sciences*, Paris, 1935.
- Action comparée de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur les mélanophores atropinés. *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 635, 1938.

- BEAUVALLET et VEIL (C.). — Inexcitabilité au courant électrique des cellules pigmentaires à nerf dégénéré de la carpe. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 404, 1935.
- Action de quelques sympatholytiques sur la cellule pigmentaire. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 785, 1936.
- BOUCKAERT (J. J.). — L'ion calcium, condition d'excitabilité des nerfs vasodilatateurs de même que du pneumogastrique. *J. Physiol. et Path. gén.*, **25**, 507, 1927.
- BONSIGNORE et ARDY. — Arione de alcuni farmaci sulla membrana nictitante. *Arch. St. di Sc. Biol.*, **24**, 89, 1938.
- BREMER et RIJLANT. — Phénomènes pseudomoteurs. Chronaxie des fibres pseudomotrices de la corde du tympan. *C. R. Soc. Biol.*, **90**, 982, 1929.
- BROWN et ECCLES. — Action of a simple vagal volley on the rythme of the heart beat. *J. Physiol.*, **82**, 211, 1934.
- BROWN et FELDBERG. — The acetylcholin metabolism of a sympathetic ganglion, *J. Physiol.*, **88**, 265, 1936.
- The action of potassium on the superior cervical ganglion. *J. Physiol.*, **86**, 290, 1936.
- BRUNNER-ORNSTEIN. — La chronaxie de l'œsophage du chien. *C. R. Soc. Biol.*, **102**, 835, 1929.
- BRÜCKE (T. V.). — Influence of atropine on the output of acetylcholine. *J. Physiol.*, **90**, 81 P, 1937.
- CANNON et ROSENBLUETH. — L'excitabilité électrique de la surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 1262, 1937.
- CHARÉZIEUX. — Contractibilité et excitabilité du muscle stomacal de grenouille, *Dipl. ét. Sup.*, Paris, 1936.
- CORTEGGIANI (E.). — L'acétylcholine libre et dissimulée dans le cerveau. *Thèse de Sciences*, Paris, 1938.
- COWAN. — Action of eserine-like and curare-like substances. *J. Physiol.*, **93**, 215, 1938.
- DALE. — On some physiological actions of ergot. *J. Physiol.*, **34**, 163, 1906.
- DEMOOR. — Le mécanisme intime de la sécrétion salivaire. *Arch. Int. Physiol.*, **13**, 187, 1913.
- Les substances actives du travail automatique de l'intestin. *Ac. Roy. de Méd. de Belg.*, 5^e S., **15**, p. 357, 1935.
- Les complexes humoraux dans le cœur. *Arch. Int. Phys.*, **47**, 209, 1938.
- DEMOOR et RIJLANT. — Le réglage humoral de l'excitabilité du cœur. *Bull. Ac. Roy. Méd. Belg.*, 1929, p. 585.
- DE WAELE. — Influence de l'alcalose et de l'acidose sur le mécanisme modérateur et accélérateur du cœur. *Arch. Int. Physiol.*, **26**, 428, 1926.
- D'SILVA. — The action of adrenaline on serum potassium. *J. Physiol.*, **82**, 393, 1934.
- DUTANT et VEIL (C.). — Action de la pyrocatechine sur les effets de l'adrénaline sur les cellules pigmentaires. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 879, 1938.

- DWELSHAUVERS. — Relation entre calcémie et adrénaline. *Arch. Int. Physiol.*, **44**, 313, 1937.
- FARBER (S.). — Action de l'acétylcholine et de l'atropine sur la rate. *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 119, 1936.
- FELDBERG et GUIMARAIS. — Liberation of acetylcholine by potassium. *J. Physiol.*, **86**, 301, 1936.
- FELDBERG et MINZ. — Auftreten eines acetylcholinartiger Stoffes in Nebeunieren Venenblut bei Reizung der N. Spl. *Pflug. Arch.*, **233**, 657, 1933.
- FELDBERG, MINZ et TSUDZIMURA. — Mechanism of nervous discharge of adrenaline. *J. Physiol.*, **81**, 286, 1934.
- FIELD et BRÜCKE. — Erregbarkeit und chronaxie des Herzens während der Vaguswirkung. *Pflüg. Arch.*, **213**, 715, 1926.
- FLORKIN. — Recherches pharmacologiques sur les variations de la chronaxie des fibres lisses. *Arch. Int. Physiol.*, **30**, 88, 1928.
- Action bathmotropique de l'excitation du pneumogastrique sur l'estomac. *Arch. Int. Physiol.*, **30**, 109, 1928.
 - Action bathmotropique du splanchnique gastrique. *Arch. Int. Physiol.*, **30**, 294, 1928.
- FRÉDÉRICQ (H.). — L'excitabilité du vague cardiaque. Action de la caféine. *Arch. Int. Physiol.*, **13**, 107, 1913.
- Action bathmotropique du pneumogastrique cardiaque. *Arch. Int. Physiol.*, **23**, 168, 1924, et *Bull. Ac. Royale de Belg.*, juin 1924.
 - Action bathmotrope du sympathique cardiaque chez le Chien. *Arch. Int. Physiol.*, **24**, 113, 1925.
 - Recherches chronaximétriques sur le mécanisme humoral de l'action vagosympathique sur le cœur. *Arch. Int. Physiol.*, **24**, 294, 1925.
 - Influence du pH sur la chronaxie du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, **93**, 438, 1925.
 - Action des poisons modificateurs du rythme cardiaque sur la chronaxie du ventricule. *C. R. Soc. Biol.*, **92**, 739, 1925, et **95**, 247, 1926; *Arch. Int. Physiol.*, **25**, 153, 1925.
 - La nature parasymphatique probable de l'innervation de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, **101**, 1164, 1929.
 - Action de la faradisation des nerfs de la vessie sur la chronaxie. *Arch. Int. Ph. et Th.*, **38**, 438, 1930.
 - La métachronose des viscères produite par l'excitation des nerfs de la vie végétative. *Bull. Ac. Royale de Méd. de Belg.*, **11**, 272, 1931.
 - Métachronose rétrograde du pneumogastrique cardiaque de la Tortue. *C. R. Soc. Biol.*, **111**, 230, 1932.
 - La métachronose antidromique. *Arch. Int. Physiol.*, **36**, 400, 1933.
 - Altération de l'action du pneumogastrique cardiaque par des modifications du pH du cœur. *Arch. Int. Physiol.*, **42**, 323, 1936.

- Sur une période réfractaire secondaire de l'appareil inhibiteur cardiaque. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 239, 1937, et *Arch. Int. Physiol.*, **46**, 195, 1938.
- Dissociation par l'atropine des actions inotrope et chronotrope négatives du nerf pneumogastrique de la Tortue. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 1373, 1934.
- FREDÉRICQ et BACQ. — Action de la caféine sur le pneumogastrique cardiaque de la Tortue. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 270, 1937.
- FREDÉRICQ et BROUHA. — Action du pneumogastrique sur la chronaxie du cœur des Poissons. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, 1233, 1928.
- FREDÉRICQ et DESCAMPS. — La caféine, poison paralysant du sympathique. *C. R. Soc. Biol.*, **85**, 13, 1921.
- GAUDIN (O.). — Action des pyréthrinés. *Thèse de Sciences*. Vigot, Paris, 1936.
- GELLHORN et NORTHUP. — Studies on absorption. *Amer. J. Physiol.*, **103**, 382, 1933 ; **105**, 684, 1933, et **106**, 233, 1933.
- GLEYS (E.). — Le calcium, condition des activités nerveuses sympathiques. *Arch. di Scienze biol.*, **12**, 39, 1928.
- GLEYS et BOUCKAERT (J. J.). — Action de l'ion Ca sur l'excitabilité vasomotrice. *C. R. Soc. Biol.*, **96**, pp. 770 et 1379, 1927.
- GREMELS. — Ueber Potentialgifte. *Rapport au 16^e Congrès Int. de Physiol. Zürich*, 1938.
- GRUZEWSKA et LAPICQUE (M.). — Action de la digitaline sur la vitesse d'excitabilité du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, **70**, 1032, 1911.
- GUIMARAIS. — The secretagog and depressor substances in saliva. *J. Physiol.*, **86**, 95, 1936.
- HAUPTFELD. — Changement de chronaxie du cœur sous l'influence du sympathique. *C. R. Soc. Biol.*, **103**, 769, 1930.
- HAZARD et WURMSER (L.). — Action adrénalinogène de l'ion K. *C. R. Soc. Biol.*, **128**, 491, 1938.
- HERMANN (H.). — Le cœur. *Traité de Physiol.*, Rog., Binet, t. 6.
 - Transmission humorale, glande surrénale. *La Médecine*, sept. 1938.
- HERMANN, CORNUT et GUIRAN. — A propos du réglage humoral du tissu contractile cardiaque. *J. Physiol. et Path. gén.*, **85**, 10, 1937.
- HERMANN, MORIN, JOURDAN et VIAL. — Adrénalinosécrétion par excitation directe de la surrénale éternée. *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 579, 1926.
 - Influence de l'atropinisation sur les propriétés adrénalino-sécrétoires de l'acétylcholine. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 171, 1937.
 - Potassium et adrénalinosécrétion. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 315, 613 et 617, et **128**, 676, 1938.
 - Nicotine et adrénalinosécrétion. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 1131 et 1493, 1938.

- Action adrénalinosécrétoire des ions alcalinoterreux. *C. R. Soc. Biol.*, **129**, 843, 1938.
- JOURDAN et BARRIER. — Action adrénalinosécrétoire des adrénalino-inverseurs. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, 1021, 1937.
- JOURDAN et FROMENT. — Influence de l'innervation extracardiaque sur le rythme idioventriculaire du Chien. 12^e Réunion Assoc. de Physiol. Louvain, 1938. *C. R.*, p. 276.
- KAHANE et LÉVY (J.). — Sur la présence à l'état dissimulé d'une substance acétylcholinique dans le sang normal. *Bull. Soc. Ch. biol.*, **19**, 777, 1937.
- KRUTA (V.). — Sur l'activité rythmique du muscle cardiaque. *Arch. Int. Physiol.*, **45**, 332, 1937, et **47**, 35, 1938.
- KRUTA et ZADINA. — Influence de l'adrénaline et de la tyramine sur la contraction du myocarde. *Arch. Int. Pharmac. et Th.*, **49**, fasc. 2, p. 198, 1938.
- LAPICQUE (L.). — Théorie protoplasmique de certaines actions pharmacodynamiques sur le muscle en relation avec la chronaxie. *Arch. Int. Ph. et Th.*, **38**, 209, 1930.
- L'isochronisme neuromusculaire. *C. R. Ac Sc.*, **205**, 502 et 530, 1937.
- De quelques hypothèses abusives concernant le rôle fonctionnel de l'acétylcholine. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 3, 1939.
- LAPICQUE (L. et M.). — Excitabilité électrique de l'estomac de Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **67**, 283, 1909.
- Modification de l'excitabilité des nerfs par les sels qui précipitent le calcium. *C. R. Soc. Biol.*, **76**, 230, 1914.
- Action des divers poisons musculaires sur l'imbibition du muscle. *C. R. Soc. Biol.*, **77**, 288, 1914.
- Action de la strophantine sur le cœur. *C. R. Soc. Biol.*, **89**, 315, 1923.
- Chronaxie des vaisseaux et des cellules pigmentaires chez la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, 267, 1924.
- Mode d'action de la pilocarpine. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 827, 1934.
- Relation entre la propriété sympathicolytique et l'action sur les chronaxies musculaires. *C. R. Soc. Biol.*, **117**, 1045, 1934.
- LAPICQUE (M.). — Corrélation entre l'imbibition du muscle et sa chronaxie. *C. R. Soc. Biol.*, **84**, 1033, 1920, et *J. Physiol. et Path. Gén.*, **19**, 127, 1921.
- Action de la digitaline sur le cœur. *C. R. Soc. Biol.*, **89**, 317, 1923.
- LAPICQUE (M.) et FRÉDÉRICQ (H.). — Action de quelques dérivés quinoléiques sur la chronaxie du myocarde. *Arch. Int. Physiol.*, **21**, 353, 1923.
- Chronaxie du ventricule et du faisceau de His chez le Chien. *Arch. Int. Physiol.*, **23**, 93, 1924.
- LAPICQUE (M.) et NATTAN-LARRIER. — Actions antagonistes du Ca et du K sur l'inhibition et la chronaxie musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 808, 1926.

- LAPICQUE (M.) et VEIL (C.). — Vitesses musculaires mesurées par la chronaxie dans les différentes cavités du cœur et les faisceaux de passage. *C. R. Ac. Sc.*, **163**, 103, 1916.
- Action du curare sur le myocarde de Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **79**, 154, 1916.
- Action de l'atropine sur le muscle. *C. R. Soc. Biol.*, **82**, 153, 1919.
- Chronaxie des fibres de Purkinje. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, 368, 1924.
- Modification de la chronaxie du ventricule et du faisceau auriculo-ventriculaire pendant l'excitation du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, 1207, 1924.
- Vitesse de conduction dans l'oreillette et les divisions principales du faisceau de His. *C. R. Soc. Biol.*, **97**, 127, 1927.
- LASSALLE. — Excitabilité neuromusculaire. *Ann. Physiol.*, **4**, 323, 1928.
- LEHNARTZ. — Potassium and vagus inhibition. *J. Physiol.*, **86**, 37 P, 1936.
- LÉVY (J.) et JUSTIN-BESANÇON. — Les sympatholytiques. *Rapport au Congrès français de Médecine*, t. 3, Paris, 1936.
- LISSAK. — Influence of 933 F on the action of sympathin. *Amer. J. Physiol.*, **124**, 62, 1938.
- MERCIER (L.-J.) et CHERBULIEZ. — Action de la spartéine sur le ventricule, etc... *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 730, 1926.
- MERLEVEDE. — Adrénaline et période réfractaire du myocarde. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, 1418, 1934.
- MINZ. — Rôle de la vitamine B₁ dans la régulation hormonale du système nerveux. *Presse Médicale*, p. 1406, n° 76, sept. 1938.
- MINZ et AGID. — Influence de la vitamine B₁ sur l'acétylcholine. *C. R. Ac. Sc.*, **205**, 576, 1937.
- MONNIER (A.-M.). — Etude expérimentale du mécanisme physico-chimique de la subordination nerveuse. *Arch. Int. Physiol.*, **37**, 337, 1933.
- MONNIER et BACQ. — Dualité du mécanisme de la transmission neuromusculaire. *Arch. Int. Physiol.*, **40**, 485, 1935.
- MONNIER et COPPÉE. — Recherches sur la résonance des tissus excitables. *Arch. Int. Physiol.*, **48**, 129, 1939.
- MONNIER et DUBUISSON. — Etude des variations de polarisation du myocarde. *Arch. Int. Physiol.*, **38**, 180 et 207, 1934.
- MONNIER et GAUDIN. — Subordination et pyréthrinés. Variations de polarisation. *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 644, 1936.
- MONNIER et JASPER. — Action des centres sur les diverses caractéristiques de la fibre nerveuse. *C. R. Ac. Sc.*, **194**, 2240, 1932.
- MORIN (P.). — La motricité gastro-intestinale chez les Mammifères. *Rapport de la 12^e Réunion Assoc. des Physiol. Louvain*, 1938.

- NACHMANSOHN (D.). — Sur l'inhibition de la cholinestérase. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 1065, 1939.
- NATTAN-LARRIER. — Relation entre l'imbibition et la chronaxie du muscle strié. *Thèse de Sciences*, Paris, 1928.
- NOLF. — Le système nerveux gastroentérique. *Rapport 12^e Réunion Assoc. des Physiol. Louvain*, 1938.
- PAULIAN et PAULIAN DE FÉLICE. — Relation entre la polarisation et l'impédance au cours de la contraction du muscle lisse. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 394, 1935.
- RAAFLAUB. — Ueber. Hemmungswirkungen am Herzen. *Zeits. f. Biol.*, **63**, 477, 1914.
- RIJLANT (P.). — Action du pneumogastrique sur la conduction intraauriculaire. *Arch. Int. Physiol.*, **27**, 304, 1926.
- La conduction dans le cœur du Mammifère. *Arch. Int. Physiol.*, **33**, 325, 1931.
- ROSS. — Effect of 933 F upon the action of drugs on nictitating membran. *Amer. J. Ph.*, **116**, 574, 1936.
- SCHRIEVER et PERSCHMANN. — Die Summation nervöser Erregungen im Rückenmarck. *Pflüg Arch.*, **237**, 519, 1936.
- SECKER. — The suprarenals and the transmission of the activity of the sympathetic. *J. Physiol.*, **94**, 959, 1938, et **95**, 282, 1939.
- SGROSSO. — Effets éloignés de l'énervation de la surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 270, 1935.
- SHEN. — Influence du 933 F, du 833 F et de l'yohimbine sur les réactions de la pupille. *12^e Réunion Assoc. des Physiol. Louvain*, 1938, *C. R.*, p. 335.
- Influence du 933 F sur le cœur de Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 274, 1937.
- TIFFENEAU. — Les poisons potentiels. *Rapport 16^e Congrès Int. de Physiol. Zurich*, 1938.
- TIFFENEAU et BROUN. — Influence des ions H et OH sur les actions pharmacodynamiques. *C. R. Soc. Biol.*, **117**, 1002, 1934, et **119**, 1380, 1935.
- TIFFENEAU et SCHEINER. — Etude du mécanisme de la cessation des effets de l'acétylcholine. *C. R. Soc. Biol.*, **130**, 627 et 1223, 1939.
- TOURNADE. — Capsules surrénales. *Traité de Physiol.* Roger, Binet, t. 4.
- TOURNADE, SARROUY et CHEVILLOT. — Acétylcholine et adrénalino-sécrétion. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, 5, 1937.
- TOURNADE et CHEVILLOT. — L'action des nerfs vasodilatateurs se réduit-elle à une libération d'acétylcholine ? *C. R. Ac. Sc.*, **204**, 1586, 1937.
- UNGAR (G.). — Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx. Hermann, 1937.
- VAHL (F.). — Etude de l'action de la caféine. *Thèse de Sciences*, Paris, 1933.
- VAIREL. — Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur la rate. *J. Physiol. et Path. gén.*, **31**, 42, 1933.

- VAN BOGAERT (A.). — Nouvelle méthode pour la détermination des chronaxies myocardique et hisienne. *Thèse de Sciences*, Paris, 1933.
- VEIL (C.). — Contribution à l'étude de la conduction dans le cœur. *J. Physiol. et Path. gén.*, **17**, n° 2, 1917.
- Excitabilité et conductibilité dans le cœur. *Thèse de Sciences*, Paris, 1919.
- Recherches sur la cellule pigmentaire. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **15**, n° 4, 1933.
- Les nerfs pigmentomoteurs sont adrénérgiques. *C. R. Soc. Biol.*, **122**, 654, 1936.
- VEIL et VAN BOGAERT. — Les deux chronaxies du cœur mesurées sélectivement suivant la direction du courant. *C. R. Ac. Sc.*, **191**, 1077, 1930.
- VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et VESCENAT. — Recherches sur le muscle bronchique isolé. *C. R. Soc. Biol.*, **100**, 806, 1929.
- WIERZUCHOWSKI. — Action du 933 F sur la vaso-constriction. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, 289, 1936.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE CONCEPTIONS ACTUELLES

<i>Chapitre I.</i> — Les actions pharmacologiques et leur interprétation	7
<i>Chapitre II.</i> — Les médiateurs chimiques	24
<i>Chapitre III.</i> — L'excitabilité itérative	40

SECONDE PARTIE RECHERCHES SYSTEMATIQUES SUR LES APPAREILS ITERATIFS

<i>Chapitre I.</i> — Technique	61
<i>Chapitre II.</i> — Considérations générales	69
I. — Le relais ganglionnaire	69
II. — Modification de chronaxie des nerfs	72
III. — Phénomènes de subordination	76
<i>Chapitre III.</i> — La motricité intestinale.....	78
<i>Chapitre IV.</i> — L'acte sécrétoire	86
A. — Glande sous-maxillaire	86
B. — Glande médullo-surrénale	91
<i>Chapitre V.</i> — L'automatisme cardiaque	97
<i>Chapitre VI.</i> — Vasomotricité	126
<i>Chapitre VII.</i> — Compléments	135
I. — Rate	135
II. — Œil	138
III. — Vessie	143

TROISIÈME PARTIE DISCUSSIONS ET INTERPRETATIONS

<i>Chapitre I.</i> — Vue d'ensemble	147
<i>Chapitre II.</i> — Considérations pharmacologiques	159
<i>Chapitre III.</i> — La régulation nerveuse.....	166
RÉSUMÉ	175
BIBLIOGRAPHIE	180

